UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901-1902 N° 455

NOTES, RÉFLEXIONS ET RECHERCHES
SUR QUELQUES RÉACTIONS FONCTIONNELLES ET MORBIDES
DE
LA CELLULE NERVEUSE

C'est dans les choses les plus simples et les plus petites que se révèle le mieux la loi.
VIRCHOW.

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1901

PAR

Lucien LAGRIFFE

Ancien Interne des Hôpitaux,
Préparateur de M. le Pr Maurel,
Lauréat de la Société de Médecine de Toulouse (Médaille de Bronze, 1898 ; Rappel de Médaille, 1899 ; Médaille d'Argent, 1901,
Membre de la Société anatomo-clinique,
Membre de la Société d'Histoire naturelle.

NOMS DES EXAMINATEURS : MM. RÉMOND, ✪ A., *Président.* — MAUREL, O ✠, ✪ I. — MOSSÉ, ✠, ✪ A. — AUDEBERT. — *Assesseurs.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MARQUÉS & Cie, BOULEVARD DE STRASBOURG, 22

1901

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901-1902 N° 455

NOTES, RÉFLEXIONS ET RECHERCHES
SUR QUELQUES RÉACTIONS FONCTIONNELLES ET MORBIDES
DE
LA CELLULE NERVEUSE

C'est dans les choses les plus simples et les plus petites que se révèle le mieux la loi.
VIRCHOW.

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1901

PAR

Lucien LAGRIFFE

Ancien Interne des Hôpitaux,
Préparateur de M. le Pr Maurel,
Lauréat de la Société de Médecine de Toulouse (Médaille de Bronze, 1898 ; Rappel de Médaille, 1899 ; Médaille d'Argent, 1901,
Membre de la Société anatomo-clinique,
Membre de la Société d'Histoire naturelle.

NOMS DES EXAMINATEURS :

MM. RÉMOND, ✠ A., *Président.*
MAUREL, O ✠, ✠ I.
MOSSÉ, ✠, ✠ A. } *Assesseurs.*
AUDEBERT.

ACAD. MED. TOULOUSE BIBLIOTHÈQUE

TOULOUSE
IMPRIMERIE MARQUÉS & Cie, BOULEVARD DE STRASBOURG, 22

1901

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CAUBET, ✲, ✪ I.
ASSESSEUR	FRÉBAULT, ✪ I.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. CHARPY, ✪ I.
Histologie normale	TOURNEUX, ✪ A.
Physiologie	ABELOUS, ✪ A.
Anatomie pathologique	TAPIE, ✪ I.
Pathologie et thérapeutique générales	HERRMANN, ✪ I.
Pathologie interne	ANDRÉ, ✲, ✪ I.
Pathologie externe	PÉNIÈRES, ✪ A.
Médecine opératoire	LABÉDA, ✪ I.
Thérapeutique	SAINT-ANGE, ✪ I.
Hygiène	GUIRAUD, ✪ I.
Clinique médicale	CAUBET, ✲, ✪ I. MOSSÉ, ✲, ✪ A.
Clinique chirurgicale	JEANNEL, ✪ I. CHALOT, ✪ A.
Clinique obstétricale	CROUZAT, ✪ A.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	AUDRY, ✪ A.
Clinique des maladies mentales	RÉMOND, ✪ A.
Pharmacie	DUPUY, ✪ I.
Chimie et Toxicologie	FRÉBAULT, ✪ I.
Matière médicale	BRÆMER, ✪ I.
Histoire naturelle	LAMIC, ✪ I.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie topographique	MM. SOULIÉ.
Physique	MARIE, ✪ A.
Chimie	ALOY, ✪ A.
Histoire naturelle	SUIS, ✪ A.
Médecine légale	GUILHEM, ✪ A.
Bactériologie	MOREL, ✪ A.
Clinique des maladies des enfants	BÉZY, ✪ A.
Clinique ophthalmologique	VIEUSSE ✲.
Hydrologie	GARRIGOU, ✪ I.
Pathologie expérimentale	MAUREL, O ✲, ✪ I.
Cours élémentaire aux sages-femmes	AUDEBERT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et Médecine légale	MM. MOREL, ✪ A. RISPAL. FRENKEL.
Chirurgie	BAUBY. CESTAN.
Accouchements	AUDEBERT.
Anatomie et Histologie	SOULIÉ
Physiologie	BARDIER, ✪ A.
Chimie	N...
Physique	CLUZET.
Pharmacie	RIBAUT.

Secrétaire de la Faculté..... M. CHAUDRON, ✪ I.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

HOMMAGE A MES TROIS MAITRES

MM. les Professeurs

MAUREL, MOSSÉ, RÉMOND

Le cœur le plus affectueux perdrait sa
tendresse s'il ne se souvenait plus.

CHATEAUBRIANT.

1° A. Mossé et Lagriffe. — Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde. Notes et réflexions. Société de médecine de Toulouse, 31 juillet 1887. (Tirage à part).

2° J. Baylac et Lagriffe. — Etude d'un cas de spina-bifida. Société de médecine de Toulouse, 21 mai 1898. *Annales de médecine et de chirurgie infantile*, 15 juin 1898.

3° J. Baylac et Lagriffe. — Note sur quelques stigmates physiques dans un groupe de dégénérés. Société de médecine de Toulouse, 21 février 1899, *Archives médicales de Toulouse*, 1899.

4° Rémond et Lagriffe. — Plan pour l'examen d'un sujet atteint d'une maladie mentale. *Languedoc médico-chirurgical*, avril-mai 1899.

5° Lagriffe. — Note sur un point d'anatomie artistique. *Toulouse-Médical*, mai 1899.

6° Maurel et Lagriffe. — Détermination et action des plus hautes températures compatibles avec la vie de certains poissons. Société de biologie, 21 octobre 1899.

Détermination et action des plus basses températures compatibles avec la vie de certains poissons. Société de biologie, 4 novembre 1899.

Action comparée de la chaleur et du froid sur certains poissons. Société de biologie, 18 novembre 1899.

Détermination et action des plus hautes et des plus basses températures compatibles avec la vie de certains poissons. Société d'Histoire nature de Toulouse et Bulletin, novembre-décembre 1899.

7° Lagriffe. — Abcès du lobe temporel droit du cerveau, d'origine inconnue. Société de médecine de Toulouse, 11 janvier 1900. *Archives de Neurologie*, 1901, n° 64.

8° Mauret et Lagriffe. — Détermination et action des plus hautes températures compatibles avec la vie de la grenouille. Société de biologie, 3 mars 1900. Société d'Histoire naturelle de Toulouse, 20 juin 1900.

Détermination et action des plus basses températures compatibles avec la vie de la grenouille. Société de biologie, 12 mai 1900.

Comparaison de l'action de la chaleur et du froid sur la grenouille. Société de biologie, 12 mai 1900.

9° Maurel et Lagriffe. — Rapport du poids des différents organes au poids total de l'animal chez le hérisson. Société d'histoire naturelle de Toulouse et Bulletin, mars 1900.

Rapport du poids des différents organes au poids total de l'animal chez le lapin. Société d'histoire naturelle de Toulouse et Bulletin, mai 1900.

10° Lagriffe. — Malformations congénitales multiples chez un même sujet. Société anatomo-clinique, 5 juillet 1900. *Toulouse-Médical*, 1900, n° 23.

11° Daunic et Lagriffe. — Zona du plexus cervical superficiel et du facial. Société anatomo-clinique, 5 novembre 1900. *Toulouse-Médical*, 1900, n° 25.

12° Lagriffe. — Soudure de l'atlas et de l'occipital. Société anatomo-clinique, 20 janvier 1901. *Toulouse-Médical*, 1901, n° 4.

13° Maurel et Lagriffe. — Détermination et action des plus basses températures compatibles avec la vie du lapin. Société de biologie, 16 février 1901.

14° Rémond et Lagriffe. — De la valeur sociale des dégénérés. *Annales médico-psychologiques*, janvier-juin 1901.

15° Lagriffe. — Introduction à l'étude de la psychologie expérimentale. *Languedoc médico-chirurgical*, mars 1901.

16° Daunic et Lagriffe. — Paraplégie spasmodique à type de flexion. Société anatomo-clinique, 20 mars 1901. *Toulouse-Médical*, 1901, n° 9.

17° Lagriffe. — Notes et réflexions sur quelques stigmates de la dégénérescence physique dans un groupe d'aliénés. (Société de médecine de Toulouse, mars 1901. Mémoire de concours).

18° Lagriffe. — Sommeil et douleur. *Toulouse-Médical*, 1901, nos 19-24.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Les raisons de la pathologie cellulaire. 1

CHAPITRE II. — Anatomie de la cellule nerveuse..... 11

CHAPITRE III. — Fonctions et signification de la cellule nerveuse..... 25

CHAPITRE IV. — Modifications physiologiques de la cellule nerveuse..... 41

CHAPITRE V. — Pathologie générale des cellules..... 45

CHAPITRE VI. — Les réactions nerveuses chez les animaux..... 52

CHAPITRE VII. — Action du courant volta-faradique (avec polarisation) sur le neurone vivant..... 56

CHAPITRE VIII. — Modifications déterminées par les températures extrêmes..... 82

CHAPITRE IX. — Lésions secondaires de la cellule nerveuse..... 96

CHAPITRE X. — Lésions de nutrition..... 102

CHAPITRE XI. — Lésions déterminées par les poisons chimiques définis..... 113

CHAPITRE XII. — Lésions déterminées par les alcaloïdes, les virus, les venins, les toxines..... 134

CHAPITRE XIII. — Lésions dues aux intoxications complexes ou mal connues..... 163

CHAPITRE XIV. — Conclusions.....

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0028

CHAPITRE PREMIER

Les raisons de la Pathologie cellulaire.

> La cellule est la forme ultime, irréductible de tout élément vivant; à l'état de santé comme à l'état de maladie, toutes les activités vitales en émanent. (Virchow.)

La théorie cellulaire, œuvre de Goodsir (d'Edimbourg) 1845, — de Küss (de Strasbourg) 1846, — de Virchow (de Berlin) 1858, — fut au début non pas précisément l'expression de l'idée très générale qu'elle concrétise pour nous aujourd'hui, mais bien plutôt une réaction particulière basée sur la synthèse de deux sciences alors nouvelles : l'histologie normale et l'embryologie, contre le vieux dogme hunterien jusque-là hypothétique, depuis irrationnel.

A cette époque, la médecine et la biologie venaient de subir une crise terrible, la crise qui précède et qui suit les révolutions, surtout quand ces révolutions ne sont point préparées par ceux auxquels elles profitent. La médecine française du dix-huitième siècle, enfermée dans les limites étroites d'une véritable corporation, bridée par un formalisme mesquin et jalousement soucieuse de tout ce qui pouvait être de nature à renverser

Ce travail a été exécuté dans le laboratoire de M. le professeur Rémond (clinique des maladies mentales), à l'hospice Saint-Joseph-de-la-Grave, de Toulouse.

les principes et les dogmes dont la Faculté avait officiellement la garde, se tenait soigneusement en dehors du mouvement scientifique qui l'entourait et ne la pénétrait pas. Seule, l'Ecole de Montpellier était à l'écart, hasardant des théories fondamentales qui la faisaient rejeter de l'orthodoxie officielle. A vrai dire, c'était peut-être un peu surtout par boutade, pour que la limite restât bien tranchée entre les deux centres rivaux et que le libre choix des candidats et des élèves fût basé sur la raison et sur la conviction scientifique.

A telles fins que lorsque la tourmente révolutionnaire eut renversé toutes les barrières et affranchi les esprits de la nécessité d'une approbation, la curiosité des choses nouvelles, des habitudes moins claustrales et, dans une certaine mesure, une liberté qui confinait trop souvent à la licence préparait et autorisait l'apparition d'esprits plus encyclopédiques, parce que libres d'aller à tout et partout.

C'est à ce moment que la science, en France du moins, renouvelait sa provision d'ancêtres, et pour dire combien le mouvement fut rapide il suffirait de rappeler que dès 1812 paraissait le Dictionnaire Encyclopédique des sciences médicales, un dictionnaire sans toge et sans bonnet, sans approbation de docteurs régents et sans censure scientifique, composé en partie par des esprits auxquels l'élévation seule avait conféré le « *dignus est intrare* » et, sans serment et sans cérémonie, chimistes, botanistes et physiciens avaient été sollicités de s'occuper conjointement des parties de leurs sciences qui confinent à la médecine.

D'ailleurs Lavoisier lui-même avait, au mépris de son siècle, fait une petite incursion dans les sciences médicales : il avait fait l'analyse de l'air, il avait découvert le fin mot de la respiration et l'on peut dire qu'en matière

de « vie » nous travaillons encore aujourd'hui sur la base solide fournie par deux découvertes très éloignées l'une de l'autre : celle de Harvey sur la circulation, celle de Lavoisier sur la respiration.

C'est Bichat qui voit au-delà des organes et qui, presque à main levée, écrit une anatomie générale dont la valeur scientifique peut être jugée, lorsqu'elle est remise dans le cadre de son temps, par la comparaison de cette œuvre capitale avec le cours d'un homme plus arrivé, parce que plus âgé, le cours que Roux enseignait alors officiellement à ses élèves.

Le cours de Ph.-J. Roux est déjà un progrès immense sur le dix-huitième siècle. Aujourd'hui encore, dans la vétusté du manuscrit d'un étudiant de l'an XI, il me paraît d'une fraîcheur contemporaine avec ses horizons largement ouverts, ses problèmes posés, dont pour certains la solution n'est que proche.

Et c'est au même moment que Broussais amassait, dans les hôpitaux des armées de la République et de l'Empire, les faits innombrables qui devaient servir de trame à son « Histoire des phlegmasies chroniques », avec laquelle il allait poser, en essayant de le résoudre, le problème de l'inflammation. C'est autour de l'inflammation que se livrèrent toutes les controverses médicales du dix-neuvième siècle. C'est à cause d'elle et pour elle que les savants entreprirent toute une série remarquable de recherches, qui donnèrent les plus heureux résultats, puisque on peut dire que ce sont leurs travaux qui nous ont permis de concevoir d'une manière nouvelle les raisons et les conditions de la plupart des déviations pathologiques.

Or, tout justement, alors que jusqu'à l'époque de Goodsir, de Küss et de Virchow, on pensait que les vaisseaux étaient le facteur à la fois principal et néces-

saire de l'inflammation, il se confirmait que l'inflammation peut évoluer dans des tissus non-vasculaires. Ainsi que nous le verrons tout à l'heure, cette indépendance de l'inflammation et des vaisseaux est toute relative et de surface ; elle n'était qu'une querelle de mots sur laquelle tout un édifice scientifique s'élevait, qui n'est point terminé aujourd'hui. Ce simple fait voulait surtout dire : la cellule ne vit pas que par le vaisseau, elle vit aussi par elle-même, elle s'enflamme, elle peut elle aussi être malade pour son propre compte.

En réalité, tout en tenant compte de l'individualisation parfaite de la cellule, nous pouvons et nous devons aujourd'hui accorder aux vieux maîtres d'avant 1845, que le vaisseau joue un rôle considérable et que s'il n'apporte pas toujours le corps étranger, lui seul peut apporter le poison. Il a fallu arriver jusqu'à Ranvier pour avoir la preuve péremptoire d'une inflammation possible des tissus non-vasculaires (cornée), mais cette inflammation n'était possible que parce que M. Ranvier suppléait au vaisseau en apportant lui-même le poison.

Et, d'ailleurs, lorsque nous disons vaisseaux, nous voulons surtout dire circulation, et lorsque nous disons circulation, nous voulons surtout dire présence de plasmas nutritifs. « Là où l'eau fait entièrement défaut », disait Broca en résumant une idée de G. Pouchet, « la vie paraît tout à fait impossible ». (Société de Biologie, séance des 17-24 mars 1860), idée reprise, renforcée, rendue plus pittoresque sous cette forme par Hoppe-Seyler, « tous les organismes vivent dans l'eau courante ».

Pour tout élément vivant, il y a quelque part, si éloignés soient-ils, un vaisseau qui apporte et un vaisseau qui retire.

Le vaisseau est pathogène au premier chef, parce que

c'est lui qui charrie les poisons : parce que, composé lui-même de cellules, ces cellules souffrent les premières « *per contiguæ* », qu'elles gênent la diffusion des éléments nutritifs, à telle fin que ce vaisseau détermine et des inflammations aiguës et des inflammations chroniques.

Dans les centres nerveux, sauf les cas très rares de traumatisme direct, en raison d'une défense et d'une protection providentielles, le rôle des vaisseaux est capital. Eux seuls sont l'origine de toutes les adultérations, et c'est eux que nous devons interroger, eux seuls que nous devons accuser lorsque notre investigation est en défaut.

La pathologie cellulaire n'est donc pas une méthode exclusiviste ; elle est la méthode la plus large, parce qu'elle est un terrain neutre et que grâce à elle, suivant la phrase prophétique de Virchow, « les anciennes pathologies humoriste et solidiste se fondront, se réconcilieront dans la pathologie cellulaire ».

Ce qui constitue le mérite de Virchow et de ses prédécesseurs, c'est d'avoir avancé que l'étude de l'organe n'est rien sans l'étude des tissus ; l'étude des tissus, rien sans l'étude des cellules ; que, pour savoir le pourquoi et le comment des organes et des tissus, il faut savoir le pourquoi et le comment des cellules : « *Chaque animal représente une somme d'unités vitales* qui portent chacune en elles-mêmes les caractères complets de la vie. J'ai toujours maintenu le principe que les cellules sont de véritables *unités nutritives*, comme elles constituent aussi de véritables unités morbides. (*Virchow's Archiv.*, 1857, band XI, p. 574. - Gesam. Abhand., p. 60. — Virchow; *La Pathologie cellulaire*, 4e édition de la traduction de Picard, par Strauss, ch. I, p. 22. ch. V, p. 101, Paris, 1874.)

La cellule n'est pas une éponge qui boit et qui se

laisse exprimer, elle choisit; elle « *n'est pas nourrie, elle se nourrit :* » il y a une nutrition cellulaire, et c'est parce qu'il y a une nutrition cellulaire qu'il y a une pathologie cellulaire.

D'ailleurs, Virchow est allé plus loin ; on a même dit qu'il était allé trop loin, avec Heckel et la brillante pléïade de ceux qui, se réclamant à la fois de la doctrine d'Auguste Comte et de la théorie de Charles Darwin, ont cherché à donner une signification de la vie en se basant sur les phénomènes naturels ; il a poussé plus loin son identification de la cellule à un organisme complet. A côté d'une anatomie, d'une physiologie et d'une pathologie cellulaire, il a voulu placer une psychologie cellulaire. « Il n'y a qu'une âme immatérielle qui permette la conception d'une véritable unité. Mais ce n'est là qu'une conception métaphysique. Avec elle, nous quittons le domaine des sciences naturelles, de l'observation et de l'expérimentation. Mais même l'hypothèse d'une âme unique ne suffit pas pour l'explication de la vie des parties. Il faut encore aller plus loin et, avec Paracelse et Van Helmont, attribuer à chaque partie isolée son *âme*, son *archée*. A côté de l'*âme cérébrale*, on avait déjà admis l'*âme spinale :* il faudrait donc aboutir à l'*âme cellulaire*. L'ovule emprunterait cette âme à la mère, la transmettrait à la lignée incalculable de cellules qui émanent de lui ; enfin, elle se développerait, sous forme d'âme cérébrale, dans le cerveau de nouvelle formation du fœtus. » (Virchow, ch. XV, p. 324.)

C'est sur cette idée des âmes cellulaires que certains savants ont cru pouvoir faire de l'esprit. Et vraiment je ne vois pas pourquoi, si l'on accorde à la cellule une vie particulière, on lui refuserait une âme, étant donné qu'en philosophie physiologique, l'âme exprime ce je

ne sais quoi qui fait que la réunion, ou mieux la synthèse, de certains éléments non encore dissociés comme le carbone, l'oxygène, l'azote, le soufre, le phosphore, etc., est douée d'une propriété particulière : l'irritabilité ; propriété qui fait la caractéristique de l'être vivant. Or, l'âme cellulaire n'est pas autre chose que le principe de la vie cellulaire, et il faut lire bien superficiellement ou ne pas connaître la portée et la signification des termes pour interpréter aussi mal la pensée de Virchow.

Accorder une âme à la cellule, c'est simplement lui rendre ce qui lui appartient ; ce n'est pas même, en somme, créer une psychologie et une métaphysique cellulaires, ce n'est pas dire que la cellule pense, juge ou qu'elle soit capable de créer et de faire autre chose que ce pourquoi elle est construite et adaptée.

Pour créer, pour juger, il faut apercevoir, et pour une aperception il faut au moins deux cellules. L'être monocellulaire est, qu'on me passe l'expression, anencéphale et il n'est pas possible de lui donner des qualités que par essence il n'a pas. Et c'est pourquoi l'étude isolée de la cellule nerveuse ne pourra jamais donner la clef de la pensée ; si nous ne pensons pas qu'il faille chercher en dehors de l'organisme l'essence de la vie psychique, nous ne pensons pas non plus qu'il faille le chercher dans un groupe cellulaire ; il n'y a pas, en un mot, un centre qui rayonne, mais il y a des parties qui convergent, ce qui est bien différent.

Le concept de M. de Bonald de la pensée sans organes ne peut être compris par l'esprit humain, parce que ce qui est matériel ou ce qui repose sur quelque chose de matériel ne peut s'identifier avec ce qui est immatériel. Le « *mens agitat molem* » est une orgueilleuse affir-

mation déplacée dans un livre qui s'abandonne au jugement de la raison humaine et qui pourrait seulement servir de devise à un spirite et à un amateur de tables tournantes.

Au point de vue de la pathologie cellulaire, la cellule nerveuse est certainement celle que nous connaissons le mieux. Le neurone a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux, d'observations, de recherches expérimentales. Je crois qu'à l'heure actuelle nous connaissons sinon toutes ses réactions, du moins les principales, et c'est pourquoi j'estime que le moment est venu de tenter une synthèse, de chercher à colliger les résultats pour généraliser, pour essayer de dégager les faits qui serviront à la constitution d'une pathologie générale de la cellule nerveuse. Les recherches tentées par les méthodes actuelles font désirer aux auteurs une connaissance plus approfondie par des investigations dirigées du côté du cytoplasma. Ce désir est très légitime, mais il n'empêche que nous ayons certainement en main les éléments nécessaires à l'étude des réactions morbides du kinétoplasma. Je crois qu'on veut demander à la cellule nerveuse plus de secrets qu'à toute autre cellule de l'organisme ; cette préoccupation est toute à l'honneur des neuropathologistes ; mais nous devons, dès maintenant, classer nos matériaux, en attendant des méthodes nouvelles, abandonner peut-être momentanément les voies parcourues qui ne nous font prévoir de longtemps aucun fait nouveau, et tourner nos investigations vers d'autres points. Il serait indispensable, par exemple, de connaître le rôle exact de la névroglie, c'est un côté de la question qui commence déjà à s'éclaircir ; il est aussi de toute nécessité de savoir le mode d'arrivée des poisons et des infec-

tions, recherches qui ont donné de si heureux résultats pour les glandes entre les mains d'Albarran, de Dupré et de Claisse.

Le travail que j'entreprends paraîtra prétentieux parce que considérable. Prétentieux, il l'est sans doute; considérable, il ne l'est pas, parce qu'il n'est qu'une compilation. J'ai recueilli, dans la littérature médicale de ces dernières années, les travaux les plus importants faits sur la question, j'y ai joint quelques recherches personnelles ; et après avoir rappelé à grands traits la structure de la cellule nerveuse et les notions qui ont cours sur sa fonction et sa signification, j'ai abordé l'objet principal de cette étude. J'ai dit ce que nous savons sur les modifications physiologiques du neurone et j'ai classé ensuite les réactions morbides en tenant bien plus compte des causes que des effets, parce qu'en somme, dans le problème que nous devons résoudre, ce sont les effets qui constituent l'inconnue. C'est pourquoi j'ai placé d'abord les réactions aux excitants plus particulièrement physiques : électricité, températures extrêmes ; abordant ensuite des facteurs plus complexes, j'ai traité des lésions secondaires et enfin des lésions primitives dues aux troubles de la nutrition, aux poisons définis de composition simple, aux poisons complexes. Enfin, dans une dernière partie, j'ai réuni les altérations dues à des causes peu déterminées parce que surtout générales. Ce classement tout artificiel, pratique surtout, ne sera plus de mise dans le dernier chapitre où nous classerons les effets et où nous chercherons à dégager des notions plus simples, plus adaptées à des causes diverses.

CHAPITRE II

Anatomie de la cellule nerveuse

Une anatomie du cerveau sans histologie est un non sens (Forel).

Il y a longtemps qu'ont été signalés les inconvénients des méthodes actuellement employées en histologie, surtout lorsque cette histologie se propose de décrire les altérations produites par les processus pathologiques. Si ces méthodes présentent l'avantage de fournir des indications précieuses sur la texture et la grosse structure des organes et des éléments, elles sont peut-être susceptibles de fausser les résultats lorsqu'il s'agit de recherches sur la structure fine et les altérations que cette structure peut comporter. Je sais bien que les manipulations histologiques tendent à revêtir un cachet de plus en plus scientifique, depuis qu'elles ont servi de base à la constitution d'une chimie cellulaire. Mais il ne faut pas se dissimuler ce que cette chimie cellulaire comporte d'aléas et d'incertitudes, combien ses règles sont chancelantes, ses résultats incertains.

La distinction de parties basophiles et acidophiles rappelle un peu la restriction habile du « *amicus Plato sed magis amica veritas* » ; en elle-même cette amitié basique et cette amitié acide paraissent un peu puériles, elles constituent une chimie très élémentaire,

peut-être même très inférieure à une zoologie qui ne distinguerait que des sexes ; en un mot, la chimie cellulaire reste à créer, elle n'existe pas, elle n'existe pas surtout pour des éléments dont des liquides fixateurs et des manipulations nombreuses ont pu changer la constitution chimique normale.

Tout ce que nous en savons, et la question a été bien résumée par Dastre (*Revue des Deux-Mondes*, 1er avril 1901, *La chimie de la matière vivante*, p. 697), c'est que les travaux de Pflüger, de A. Gautier, de Ehrlich ont montré que le protoplasma vivant paraît exercer un pouvoir réducteur, mais ce pouvoir est tout de surface, car les parties vraiment actives et vivantes du noyau et du corps cellulaire ont une vie anaérobie. Nos connaissances sur les protéïdes quoique très avancées, puisque Schützenberger a pu isoler de l'albumine un élément cristallisable, l'arginine, ne nous donnent encore aucun renseignement sur les affinités des éléments qui constituent la base de la vie organique.

Cette incertitude est bien exprimée dans un discours tout récent du Pr Hofmeister, de Strasbourg (*Die Chemische organisation der Zelle*, Brunswick-Vieweg, 1901. 73e Congrès des Médecins et Naturalistes, Hambourg) et dans lequel il montre que toutes nos notions à ce sujet sont encore hypothétiques. Lui-même estime que les mouvements chimiques de la cellule sont sous la dépendance de ferments, lesquels ne sortiraient pas du corps cellulaire parce qu'ils sont des ferments colloïdes. Ces ferments sont susceptibles de déterminer des associations ou des dissociations des chaînes moléculaires. Et pour montrer leur puissance, il cite la digestion de la cellule par elle-même (autophagie) et la digestion des cellules par les cellules (rôle des macrophages, des neuronophages).

Pour ce qui est des inconvénients signalés tout à l'heure, ils sont en partie compensés pour ce qui a trait à l'histologie humaine, par les délais imposés pour les autopsies ; après vingt-quatre heures dans les conditions habituelles de température des amphithéâtres, on peut estimer que tous les tissus sont morts. Mais plus l'organe est frais, et c'est cependant ce que l'on recherche, plus les liquides fixateurs à action quelque peu lente ont de chance pour agir sur une cellule encore vivante.

L'alcool surtout est susceptible de déterminer des lésions cellulaires. En éliminant tout ce qui peut avoir trait et être causé par des modifications circulatoires (phénomènes vaso-moteurs — on sait que l'alcool détermine, à dose d'ivresse, une augmentation de la pression sanguine — artérites de l'alcoolisme chronique), il n'est pas impossible et nous considérons même qu'il est certain que l'alcool a une action directe sur la cellule nerveuse de la couche corticale. Les travaux de Gréhant et ceux de Nicloux ont démontré l'existence de l'alcool en nature dans le sang des animaux intoxiqués par cet agent. Il y a donc là un facteur dont il faut tenir compte.

Ce qui est dit là de l'alcool, est vrai encore pour les autres liquides conservateurs ou fixateurs sauf peut-être pour l'acide osmique dont on sait l'action rapide.

Il est bien possible en deuxième lieu que la pratique des coupes minces ne nous permette pas de voir la totalité du corps cellulaire, chez des cellules qui présentent en somme de grosses dimensions.

C'est pour éviter la série de ces inconvénients que j'ai tenté d'employer d'autres méthodes, et deux seules restaient à ma disposition : la dissociation ou l'écra-

sement. J'ai renoncé à la dissociation, parce qu'elle nécessite l'emploi d'un liquide véhicule ; il ne faut pas compter sur l'eau distillée dont l'action peut être nocive pour la cellule nerveuse, comme elle l'est pour le globule sanguin ; restait le sérum artificiel qui présente avec l'eau distillée l'inconvénient de gonfler les éléments et nous éloigne par conséquent des conditions normales.

Ce sont ces raisons qui m'amenèrent à tenter l'essai du procédé de l'écrasement, vieux procédé trop délaissé de nos jours, et qui sera peut-être seul susceptible entre des mains et avec des yeux plus exercés que les miens de donner des résultats convenables pour l'étude de la pathologie cellulaire.

Je me suis d'abord adressé au lapin, auquel je pratiquais une trépanation sans anesthésie ; je prélevais un fragment de substance cérébrale et je l'examinais après écrasement entre deux lamelles ; de très nombreux essais restèrent peu fructueux. Je mis d'abord un assez long temps à bien m'orienter dans mes préparations, mais si je voyais très distinctement les fibrilles nerveuses, il m'était très difficile de voir les cellules nerveuses qui sont assez petites chez le lapin.

Ayant eu l'occasion d'examiner par le même procédé un fragment de substance corticale humaine recueilli au cours d'une autopsie, ayant très nettement et très rapidement vu les cellules pyramidales[1] je pensai m'adresser aux grands mammifères et pour des raisons d'ordre spéculatif je choisis le cheval. Les observations que je

(1) Je n'ai pu faire de nouveau cette constatation. Une de ces cellules est figurée au tableau I (fig. 1). Je me demande si cette netteté ne tenait pas à ce fait que le malade présenta du délire continu pendant plusieurs jours et jusqu'à la mort. Il y avait un œdème cérébral considérable et la maladie principale était une pneumonie grippale. Chez les aliénés, il ne m'est point arrivé de constater de types aussi nets.

vais consigner ici sont le résultat de près de 400 observations. Les examens étaient faits environ une demi-heure après la mort de l'animal et il s'agissait naturellement d'animaux tués pour la boucherie.

La première remarque à faire et qui est la cause principale des insuccès que m'a fourni cette méthode aussi bien chez le lapin que chez le cheval est que, sans coloration, il est absolument impossible de fixer ou de déterminer le point où finit le corps cellulaire ; on n'observe pas là cette délimitation précise que l'on remarque dans la pratique des coupes ; à de très rares exceptions, le corps cellulaire est flou, entièrement flou, jusques et au delà de la périphérie. Cependant autour du noyau, on trouve généralement une zone périnucléaire dans laquelle l'organisation est plus régulière et dont l'existence autour du noyau permet seule de diagnostiquer la présence d'une cellule nerveuse.(Tableau I, fig 1).

Le corps cellulaire se présente comme formé de granulations irrégulières dont l'organisation plus ordonnée et plus serrée marque la zone périnucléaire dont nous parlions tout à l'heure. A la périphérie, ces granulations deviennent moins denses, moins nombreuses; là évidemment se termine le corps cellulaire dont il n'est pas possible de noter les limites précises, parce que les amas granuleux se continuent dans le reste de la préparation, coupés çà et là seulement par la présence de fibrilles nerveuses et de noyaux. (Tableau I, fig. 2.)

Au sujet de la structure du corps protoplasmique, il ne m'est point permis de faire d'autres remarques; à part ces granulations, je ne crois pas qu'il soit possible de distinguer d'autres formations organisées, gêné que l'on est, surtout par des phénomènes de réfringence. Je dois noter que pour éviter ceux-ci je me suis couram-

ment servi de lumière colorée en plaçant sur le diaphragme de l'appareil condensateur d'Abé des lamelles de verre coloré en rouge et surtout en bleu.

Je signale en passant la présence, commode pour les recherches des cellules, des fameux amas pigmentaires que je n'ai cependant trouvé que chez le cheval (il s'agissait toujours d'animaux assez âgés), et chez les hommes adultes dont j'ai pu étudier le cerveau. Il s'agissait d'amas jaune-rouge, ocre, semblables, quoique moins foncés et moins rouges, à ceux constitués sur les coupes par des amas sanguins ou aux vieilles préparations de sang dans lesquelles les globules ont été détruits.

Marinesco considère que le pigment est constitué par de la lécithine, opinion qui paraît justifiée par les recherches de Rosin et de Lassar, car le pigment se colore en noir par l'acide osmique ; mais cela prouve seulement qu'il s'agit là d'une substance graisseuse et ne permet pas de dire que ce soit une graisse phosphorée, surtout une graisse aussi utile, car sa présence chez les seuls sujets un peu âgés doit inviter à considérer ces amas pigmentaires comme des matériaux de déchet et d'usure. Je les ai toujours trouvés assez près du noyau.

Revenant maintenant sur la périphérie, j'ai fait les remarques suivantes qui serviront de transition pour arriver aux prolongements. J'ai très souvent rencontré une disposition dans laquelle une fibre nerveuse abordant la cellule par un de ses pôles l'entourait ensuite complètement ou presque complètement, comme une crosse (tableau I, fig. 3).

Tout en concédant la possibilité d'une erreur d'interprétation ou d'un artifice de préparation, bien que j'aie rencontré trop souvent cette forme qui ne disparaissait pas lorsque je faisais mouvoir les lamelles, je crois intéressant de la rapprocher d'une constatation

semblable faite par M. A. Binet en 1894 (Contribution à l'étude du système nerveux sous-intestinal des insectes, th. de sciences, Paris, 1894, analysée par lui-même in *Année psychologique* de 1894, p. 279, Paris, Alcan). Cet auteur, employant la méthode de Viallanes (hématoxyline et sulfate de cuivre) et en ajoutant la coloration par la safranine, a d'abord mis en évidence ce fait que le prolongement de la cellule nerveuse chez les crustacés ne présente pas la même constitution chimique que le protoplasma : il se colore en vert et le protoplasma en rouge; et que surtout, dans quelques cellules de grandes dimensions, le cylindre-axe, après avoir pénétré dans le protoplasma, dessine une spire autour du noyau, sans entrer en relation avec ce dernier (tableau I, fig. 4).

Examinées ainsi que je l'ai dit, les cellules de l'écorce ne sont anguleuses ou du moins ne le paraissent que d'une façon tout à fait exceptionnelle. Je n'ai jamais vu qu'un seul prolongement aborder la cellule qui, loin d'affecter la forme triangulaire qu'elle revêt sur les coupes, est plutôt globuleuse et rarement allongée en fuseau. La disposition généralement triangulaire que l'on connaît est-elle due à un ratatinement de la cellule ou à l'angle sous lequel elle est sectionnée ? Je la crois plutôt due au ratatinement, à la rétraction, puisque avec des coupes même très épaisses, les cellules présentent toujours le même aspect et qu'elles apparaissent alors toujours beaucoup plus petites que fraîches avec le même grossissement. J'ai fait fréquemment l'expérience suivante : prendre dans la même région du cerveau deux portions de tissu dont l'une est écrasée et colorée au bleu de méthylène sous le microscope, l'autre placée dans l'alcool absolu et traitée comme pour le Nissl ; or, j'ai toujours noté des différences semblables à celles

qui sont consignées dans les figures du tableau II (fig. 1 et 2).

On voit par conséquent combien avec une méthode exigeant aussi peu de manipulations et d'aussi courte durée que le Nissl, il faut peu à la cellule nerveuse pour lui imprimer des déformations peut-être très gênantes pour l'histologie et la pathologie.

Remarquons ensuite que si l'écrasement permet de voir les granulations, il ne donne aucun renseignement sur le réseau protoplasmique qu'il ne permet même pas de voir.

Cela peut-il justifier l'opinion de Nissl, de Becker, de Von Lenhossek et Lugaro, qui considèrent que les corpuscules de Nissl sont unis entre eux par une substance amorphe, et que le protoplasma cellulaire ne possède pas une charpente constituée par un réseau? L'apparence d'un réseau ne serait-elle pas due à un artifice de préparation?

Les granulations se continuent pendant un certain temps dans un prolongement unique que nous pouvons observer dans chaque cellule, mais elles manquent bientôt; il ne nous a pas été possible de voir ce prolongement se résoudre en fibrilles granuleuses comme l'enseignent les auteurs, même lorsque nous avons pratiqué des colorations sous le microscope.

On sait enfin que, bien après Max Schultze (1871), Bethe en 1898 (Ueber die Primitivfibril. in den Ganglienzellen von Menschen und anderen Wirbeltieren — *Morphol. Arbeiten*, 1898. Voir le résumé de la théorie de Bethe, in van Gehuchten, *Système nerveux de l'homme*, 3e édit. 1900, vol. I, p. 300, et in *Presse médicale*, 1900), a montré dans le protoplasma des cellules nerveuses des mammifères des fibrilles non anastomotiques traversant le corps cellulaire pour passer dans les prolongements.

J'ai pu très souvent observer une disposition semblable, mais il ne m'est pas difficile d'affirmer que, dans mes préparations, il s'agissait tout simplement d'un artifice réalisé par l'existence de fibres nerveuses étrangères se trouvant sous la cellule. Je ne veux pas dire par là que Bethe ait fait une erreur d'interprétation ; les préparations qu'il a pu soumettre dans les Congrès n'ont laissé aucun doute aux savants qui les examinèrent, mais je crois intéressant de faire remarquer cette coïncidence.

Dans les cellules examinées à l'état frais, par écrasement, avec ou sans coloration, nous n'avons donc jamais pu voir, émanant d'un corps cellulaire, qu'un seul prolongement, qui, de par ses caractères, ne m'a point semblé être le cylindre-axe, mais l'origine d'un ou de plusieurs prolongements protoplasmiques. En effet, la cellule présentait un aspect piriforme et le prolongement formait l'appendice, tout comme si l'élément avait été étiré par traction sur l'un de ses points, alors que, dans les cellules pyramidales du moins, le cylindre-axe part de la base de la cellule.

Ce prolongement présente une structure granuleuse comme le corps cellulaire dont il émane; il présente au début quelques faibles irrégularités de grosseur, puis il devient très clair, paraît alors ne présenter aucune structure, est homogène; il peut être suivi très loin, mais jamais il ne m'a été donné de le voir se diviser, ni présenter des collatérales. *Une* ou *deux fois* dans le cours de son trajet, il est jalonné par des dilatations analogues aux anévrysmes fusiformes, et ces dilatations renferment des granulations.

Je souligne l'expression une ou deux fois, parce que je veux bien marquer par là que le prolongement, dans les conditions normales où j'ai opéré, ne présente pas d'état perlé. D'ailleurs on constate aussi, dans les pré-

parations par écrasement, de très nombreuses fibres ne dépendant pas de la cellule et présentant un aspect homogène, clair, dont la limite est constituée par un simple trait. Ces fibres très longues s'entrecroisent en tous sens, et elles ne présentent pas non plus d'aspect perlé, mais seulement quelques dilatations granuleuses comme celles signalées précédemment. Certaines de ces fibres sont coupées ; la surface de section est nette; sur d'autres, que l'on peut suivre jusqu'au bout, on voit que la terminaison se fait par un appendice piriforme, granuleux, ressemblant à une très petite cellule mais naturellement dépourvu de noyau. Parfois cet appendice piriforme semble comme étiré, et présente un petit prolongement clair, homogène, que nous ne saurions mieux comparer qu'à un cil vibratile (tableau II, fig. 3).

Je dois à la vérite de dire que jamais je n'ai vu l'une de ces fibres se ramifier, bien que la plupart aient pu être suivies sur une grande longueur; aucune non plus ne m'a présenté un aspect fibrillaire, bien que constamment je me sois servi, au cours de mes essais, de la combinaison Zeiss : oculaire 4, objetif E. C'est là une constatation que je me contente de noter, sans préjuger en rien de ses conséquences, parce que la structure fibrillaire est considérée comme un fait définitivement acquis à la science.

Je ne dirai rien des appendices piriformes que la méthode de Golgi montre dans les conditions normales sur les prolongements protoplasmiques et leurs branches et qui, dans certaines conditions expérimentales ou physiologiques même, peuvent disparaître. Oserais-je cependant mettre un point d'interrogation, moi qui, comme Charles X n'ai « ma place qu'au parterre » ? J'ai là sous les yeux des préparations d'écorce cérébrale

humaine traitée par le Golgi-Kopsch, il y a trois ans. A l'époque où je les exécutai, les prolongements protoplasmiques étaient riches en appendices piriformes ; aujourd'hui que les préparations vieillies ont pâli, les appendices piriformes n'existent plus, on pourrait dire plutôt qu'il y a état perlé. Le contour des fibres seul est encore noir ; dans la fibre elle-même, on ne constate que des vestiges de l'imprégnation constitués par quelques petits points noirs. Et je ne puis m'empêcher de songer, avec Kölliker et Meyer, aux dépôts de sels qui sont l'inconvénient de la méthode de Golgi et je me demande pourquoi ces appendices piriformes ne se montrent pas dans les préparations faites par écrasement. Il est vrai qu'on pourrait répondre que s'il s'agissait d'un artifice de préparation les appendices piriformes se montreraient aussi sur le cylinder-axis, ce qui ne se produit pas. Je note donc le fait, je n'insiste pas sur les commentaires qu'il peut comporter afin de ne pas aggraver mon cas.

Je préfère revenir sur la question de l'état perlé ou monoliforme ; aidé par l'opinion plus compétente des histologistes contemporains, je crois que cet état n'est pas un état normal. Il n'y a pas très longtemps encore les auteurs figuraient les fibres nerveuses normales en leur donnant cet aspect monoliforme (voir Grasset, *Maladies du système nerveux*, édition de 1886, planche II ; voir aussi Jakob, *Atlas manuel du système nerveux*, édition de 1900). Avec le procédé de l'écrasement on ne rencontre pas cet aspect, après la mort du moins ; mais on le voit se produire au contraire si l'on fait la dissociation dans l'eau distillée ou dans le sérum artificiel. J'ai fait cette constatation, et elle est typique, chez l'homme, le bœuf, le cheval, le lapin, la grenouille ; or on sait que, à une certaine époque, quelques

auteurs dont Mlle Micheline Stefanowska de l'Institut Solvay de Bruxelles (1897), ont considéré que l'état monoliforme était le contraire de l'état que, pour simplifier l'expression, je qualifierai de piriforme, parce qu'il était constitué par le retrait des appendices et représentait conséquemment un stade de repos ou d'arrêt. Cette question a été très fouillée en raison des inconnues qu'elle paraissait présenter, et les auteurs ont cherché à préciser les conditions d'apparition de cet état perlé. Demoor (1896-98) l'a vu paraître dans les prolongements des cellules corticales du chiene soumis à l'action de la morphine, du chloral, du chloroforme, de l'électricité ; Stefanowska (1897), dans l'anesthésie par l'éther, dans l'asphyxie par le gaz d'éclairage, dans l'électrisation ; — Manouelian (1898), élève de Mathias Duval, l'a observée dans les neurones des souris surmenées ; — Querton (1898), dans les cellules corticales des animaux tués par le froid ou soumis à des excitations nombreuses et prolongées.

Lugaro (1896), dans des recherches très intéressantes, marquées au coin du rigorisme scientifique le plus complet, a conclu que la rétraction des appendices piriformes est l'expression de l'activité cellulaire, tandis que l'apparition des varicosités est l'expression de la fatigue. Je dois dire, par anticipation, qu'au cours de mes recherches sur l'excitation directe des neurones par l'électricité, jamais je n'ai constaté l'apparition de l'état perlé sur les dendrites. La cellule, ou mieux le corps cellulaire, présentait des modifications ; les prolongements n'en présentaient aucune.

Avec une sagesse toute scientifique, van Gehuchten, dans la dernière édition de son livre (1900), avoue que la question ne peut être tranchée en l'état actuel de la science. Mlle Stefanowska, publiant ses dernières

recherches en 1901 (Institut Solvay, travaux de laboratoire publiés par Paul Heger, 1900-01, t. III et IV, Bruxelles), « sur la localisation des altérations produites par l'éther dans l'encéphale des petits mammifères ; mode de formation des varicosités dans les prolongements des cellules nerveuses », conclut que l'état variqueux ou perlé des dendrites n'est pas un état physiologique mais le résultat d'un trouble pathologique.

Mlle Stefanowska a, pour appuyer de telles conclusions, un passé de recherches et l'appui moral d'un savant comme M. Paul Heger.

C'est à propos de ce travail que M. Jules Soury a voulu s'offrir la notoriété d'une polémique (*Presse médicale*, 12 juin 1901, n° 47, p. 272) en cherchant à renverser la « rêverie » de Rabl-Ruckhard (Sind die Ganglienzellen amöboid ? Eine hypothese zur mechanick psychischer Vorgänge. — Neurol. Centralbl., 1890) et l'hypothèse de MM. Mathias Duval et R. Lépine. Rabl-Ruckhard n'a pas rêvé, il a pensé, il a mieux fait puisqu'il a fait une hypothèse, et le point d'interrogation qui suit l'adjectif « amöboid » est plus sage sans doute que l'expression méprisante de M. Jules Soury. MM. Mathias Duval et Lépine, sans doute en leur qualité de nationaux, sont plus heureux ; on leur accorde la satisfaction d'une « hypothèse. » Je suis certain que ces deux auteurs dont toutes les recherches et quelques hypothèses sont la gloire de la médecine française ne tiennent pas outre mesure à leurs communications de 1895 à la Société de Biologie et que le jour où l'état de la science ne sera plus ce qu'il est aujourd'hui et que les résultats seront suffisamment nombreux pour que des amis de la vérité comme van Gehuchten puissent conclure, MM. Mathias Duval et R. Lépine n'auront aucune fausse honte à avouer que

les recherches de laboratoire n'ont pu confirmer leur hypothèse. C'est ainsi que pas à pas nous avançons en médecine, et personne ne songera à leur faire un crime d'avoir osé des explications sur des phénomènes physiologiques et pathologiques, pas plus que personne ne songe à reprocher aux psychologues de baser toute leur science sur l'hypothèse. Nous savons aussi que les « rêves » comme ceux de Rabl-Ruckhard ne se transforment jamais en cauchemars.

Cette question n'aurait peut-être qu'une importance minime si elle ne se rattachait d'une manière complète à celle de l'amiboïsme des cellules nerveuses.

Cette question de l'amiboïsme nerveux sera traité dans le chapitre suivant.

Quant aux noyaux, ils se présentent avec une forme régulièrement ronde, sont très clairs et remplis de granulations très ténues et de volume égal. Le nucléole est très clair et ne présente pas trace d'organisation.

Dans la moelle, les cellules nerveuses se présentèrent à moi avec le même aspect.

En raison de la difficulté que présentent de tels examens, j'ai abandonné la méthode de l'écrasement pour les recherches expérimentales et j'ai eu recours au procédé de Nissl, le meilleur en somme que nous ayons à notre disposition. Je sais bien que Philippe et de Gothard ont montré tous les inconvénients de cette méthode (*Semaine médicale*, 1900), mais je crois qu'en ne notant que les altérations généralisées qu'elle décèle, tout en concédant qu'il en est beaucoup qu'elle ne peut dénoncer, elle demeure provisoirement la seule méthode pratique.

J'ai employé la solution :

Bleu de méthylène B.....	3gr75
Savon de Marseille.....	1gr75
Eau distillée.....	1.000gr

après inclusion à la celloïdine et coupes sériées ; quant à la différenciation, elle a été faite avec l'alcool à 95° et quelquefois avec le mélange spécial de Unna, éther et glycérine.

CHAPITRE III

Fonctions et signification de la cellule nerveuse.

> Le fait psychique est régulièrement accompagné de phénomènes physiques déterminés, et des rapports réguliers existent entre ces phénomènes biologiques internes et externes (W. Wundt).

Les hypothèses de l'amiboïsme des cellules nerveuses ont pour point de départ un travail de Wiedersheim, qui montra que, chez certains animaux transparents, les cellules nerveuses présentent des mouvements, et ce fait que le prolongement périphérique des cellules nerveuses bipolaires olfactives se termine par des cils doués de mouvements ondulatoires. D'autre part, aussi, nous avons vu, dans le chapitre précédent, M^lle^ Stefanowska considérer l'état perlé comme une conséquence de la disparition des appendices piriformes. Or, comme cet auteur estime que « c'est par l'intermédiaire des appen- « dices piriformes que s'effectuent les contacts entre « les prolongements des neurones cérébraux », nous estimons qu'il faut voir là une amende honorable faite à la théorie de l'amiboïsme nerveux. Nous avons vu aussi que, dans ses dernières publications de 1901, M^lle^ Stefanowska a été amenée à considérer l'état perlé comme un état pathologique, changeant entièrement d'opinion à cet égard.

Rabl-Ruckhard et R. Lépine pensent que, grâce à des mouvements d'expansion et de retrait des prolongements protoplasmiques, les neurones sont susceptibles de prendre des points de contact ; M. Mathias Duval, au contraire, regarde ces mouvements comme se passant exclusivement dans les prolongements cylindraxiles des cellules de la voie sensitive centrale.

C'est l'existence possible à certains moments déterminés de perles au niveau des prolongements cellulaires qui a paru constituer, à une époque, une confirmation scientifique de l'hypothèse de l'amiboïsme nerveux. Les recherches qui ont été faites à ce sujet sont absolument contradictoires, surtout peut-être parce qu'elles ont voulu chercher dans l'état monoliforme la preuve des articulations des neurones. Or, à ce point de vue, si seul l'état perlé peut nous donner une explication et une preuve, il est avéré, aujourd'hui, que cette preuve fait défaut et que l'amiboïsme est une hypothèse à rejeter. Mais il n'est nullement prouvé qu'il en soit ainsi, nous ne saisissons point la nécessité pour une fibre rétractée de devenir monoliforme, surtout si nous remarquons que la structure des fibres nerveuses ne se prête nullement à une telle déformation. Si nous le comprenons pour la fibre musculaire primitive, c'est parce qu'une striation transversale nous invite à admettre un changement de composition périodique dans la continuité de l'élément. Mais ici il n'y a rien de tel et la fin d'une turgescence n'implique en aucune sorte la nécessité d'un plissement longitudinal, si cette turgescence se fait suivant un sens transversal. Nous ne voyons pas pourquoi, au niveau des ramifications terminales des bouquets, la turgescence ne déterminerait pas simplement un écartement analogue à celui qui fait s'étaler la feuille du *mimosa pudica*.

Les seuls faits qui puissent plaider contre l'amiboïsme sont ceux de Cajal qui, quelles que soient les conditions expérimentales, a toujours observé, au niveau des ramifications cylindraxiles, le même degré de développement, le même mode de connexion. Mais encore ces faits ne sont-ils de nature qu'à infirmer l'hypothèse de M. Duval, et non celle de Rabl-Ruckhard et de R. Lépine.

Je dois ajouter en plus qu'au cours de mes recherches sur l'électrisation directe des neurones, si j'ai pu dans certaines conditions observer des modifications quantitatives au niveau du corps cellulaire, jamais en revanche il ne m'a été donné d'en observer au niveau des fibres nerveuses.

Cependant la question de l'amiboïsme nerveux demande à ne pas être rejetée sans examens plus complets et plus définitifs, et le jour où il sera scientifiquement avéré qu'il faut renoncer à cette hypothèse, la nécessité se fera jour d'en chercher une autre plus plausible.

De deux choses l'une, ou bien chaque neurone est indépendant, et la physiologie et l'anatomie pathologique nous font un devoir de penser qu'à certains moments déterminés, un neurone doit pouvoir se mettre en communication avec un ou plusieurs autres neurones, ou bien le réseau de Gerlach existe, et la question sera réglée d'une manière beaucoup plus simple. Mais ce protoplasma, qui s'allonge, qui se ramifie, doit le faire pour mettre quelque chose en communication avec quelque chose. Faut-il penser que les communications se font par l'intermédiaire de la nevroglie, ou que les excitations en modifiant l'arrangement moléculaire d'un neurone déterminent au niveau du neurone prochain une modification adéquate ou un mouvement semblable aux courants d'induction ?

M. le Dr Ch. Binet-Sanglé, dans un tout récent article (*Progrès médical*, nº 42, 19 octobre 1901, p. 241), est revenu lui-même sur la question pour chercher à défendre la théorie de l'amiboïsme. Comme nous, il se demande si « une rétraction légère ne peut se produire à l'extrémité des fibres » et il cite toute une série d'êtres monoplastidaires, de cellules animales et végétales qui sous l'influence de causes diverses et surtout purement physiologiques présentent des signes d'amiboïsme. Mais, à côté de tout cela, pour prouver l'analogie des différentes cellules, il montre les éléments nerveux se contractant sous l'influence des toxiques comme le chloroforme, l'éther, la morphine, le chloral, etc. Or, ce sont là peut-être des constatations trop pathologiques pour autoriser une conclusion si physiologique que celle-ci : « Le biprotéon de toute cellule vivante est susceptible « de se rétracter sous l'influence des différents modes « de mouvement. »

Comme M. Ch. Binet-Sanglé, si le réseau nerveux de Gerlach n'existe pas, j'ai une grande tendance à croire à l'amiboïsme nerveux, mais pour des raisons de sentiment et, tout en marquant une préférence basée sur des analogies et en partie sur une nécessité, je crois sage de conclure avec van Gehuchten que l'état actuel de la survie ne légitime aucun choix.

D'ailleurs les méthodes actuellement employées nous permettent-elles d'arriver à un résultat? Il est d'abord de toute évidence qu'il s'est établi vis-à-vis de l'amiboïsme nerveux un rigorisme bien extraordinaire et qu'il est beaucoup de nos acquisitions anatomiques et physiologiques qui reposent sur des faits en moins grand nombre et assez mal établis. Ce que nous en disons n'est pas pour les critiquer, car ils reposent sur des jugements de haute raison, mais n'admettons-nous pas que les cellules

vivent sans jamais les avoir vu vivantes, que les cellules secrétent sans jamais les avoir vu secréter ?

Je crains bien que la voie dans laquelle les chercheurs ont cru devoir s'engager ne soit plus maintenant susceptible de leur donner de nouveaux résultats concluants et je me demande si ce n'est pas ailleurs, dans l'embryologie et la physiologie, qu'il faudra chercher des preuves définitives de l'existence ou de la non existence de l'amiboïsme nerveux.

La constitution anatomique et le développement embryologique montrent qu'à côté du système nerveux et en quelque manière incorporé à lui-même il y a une glande, ou plus exactement une organisation qui rappelle une glande et qui est l'origine du système nerveux central. Le canal de l'épendyme et les vésicules cérébrales qui en sont la première représentation naissent, comme toutes les glandes, de l'ectoderme ; l'épithélium en est cylindrique, pourvu de cils vibratiles dans la période embryonnaire seulement, pour certains auteurs, chez l'adulte encore pour d'autres. Enfin ces cavités contiennent un liquide qui, dans certaines circonstances, peut exister en quantité anomale. Nous voyons aussi un organe glandulaire comme le corps thyroïde offrir des connexions remarquables avec le cerveau non seulement au point de vue ontogénique mais encore au point de vue pathologique. Dans certaines circonstances où l'ordre général du développement a été troublé on peut voir une disposition embryonnaire persister et le canal de l'épendyme s'ouvrir encore à l'extérieur chez l'adulte (*spina bifida*), laissant s'écouler d'une manière continue à l'extérieur le liquide normalement contenu dans sa cavité.

A côté de cela, au cours de la période embryonnaire, nous voyons entre les extrémités internes des cellules épendymaires apparaître de petites cellules rondes, siège

d'une karyokinèse très active. Les recherches de His n'ont pu arriver à déterminer l'origine exacte de ces cellules. C'est là un point sur lequel il serait intéressant d'être fixé. Je sais bien qu'en dernière analyse toutes les cellules de l'organisme ont une origine commune, puisqu'elles proviennent d'abord de la cellule primordiale et qu'en deuxième lieu le mésoderme naît directement à la fois de l'ectoderme et de l'endoderme. Mais comme il arrive un moment où les trois feuillets de l'embryon sont suffisamment différenciés pour que leur destinée ultérieure, anatomique et pathologique, soit, elle aussi, différente, il est du plus haut intérêt de savoir auquel de ces trois feuillets une cellule donnée doit son origine.

Pour donner à la cellule nerveuse, qui émanera de la petite cellule ronde que nous voyons apparaître entre les extrémités internes des cellules épendymaires, une origine mésodermique, il faudrait admettre que, venant du mésoderme, cette cellule fut venu se placer là pour revenir ultérieurement en arrière. Cela nous paraît bien improbable et n'est justifié par aucune analogie semblable dans l'organisme. Nous ne sentons que l'inutilité d'un tel déplacement. Les neuroblastes et les cellules nerveuses naîtraient-ils alors des cellules épendymaires? Ce ne pourrait être que par un procédé inhabituel à l'organisme Pourtant, nous voyons ailleurs une prolifération en partie semblable, non point au cours de la période embryonnaire, mais au moment de l'établissement de cette vie nouvelle qui constitue la puberté, nous voulons parler de la spermatogénèse. La cellule de Sertoli, couronnée de son faisceau de spermatozoïdes, est peut-être comparable aux cellules épendymaires contenant presque les futurs neuroblastes.

Vient un moment où la cellule germinative cesse de

proliférer, devient piriforme ; le neuroblaste est constitué. La partie effilée va s'étirer, s'allonger de plus en plus pour former un filament qui est le futur cylindre-axe, filament terminé par un cône de croissance (Cajal) comme tous les prolongements qui naîtront ultérieurement du corps cellulaire. Peu après, en effet, la cellule présentera des bosselures qui à leur tour s'étireront pour constituer les prolongements protoplasmiques ; le neurone, ayant depuis longtemps quitté l'épithélium épendymaire, sera constitué.

La distinction d'un neurone en un corps cellulaire, un cylindre axe et des prolongements protoplasmiques est dont purement schématique et artificielle ; tous les éléments qui constituent le neurone ayant la même origine et restant intimément unis entre eux doivent avoir en gros la même composition. Je dis cela parce que, au point de vue fonctionnel, on a peut-être voulu établir des différences trop tranchées entre les diverses parties constitutives du neurone. Chez les animaux inférieurs, l'allongement du protoplasma pour la constitution des prolongements est typique. De telle sorte qu'au point de vue ontogénique, comme au point de vue philogénique, nous voyons le corps cellulaire s'allonger, se ramifier, ce qui nous paraît indiquer, en l'absence de toute scission ultérieure, une signification semblable.

Il est une cellule de l'organisme dont l'histoire a été fouillée et tout particulièrement avec une rare patience, dans ses modifications physiologiques et pathologiques, par mon maître M. le professeur Maurel, je veux parler du leucocyte, cellule qui, à mon sentiment, offre de nombreux points communs avec la cellule nerveuse.

Comme le neurone, le leucocyte offre deux particularités remarquables (voir E. Maurel, *Recherches expérimentales sur les leucocytes du sang*, 1er fascicule,

pp. 7-15), des prolongements et des granulations particulières : les corps roses. La brièveté de l'existence du leucocyte, sa présence dans un milieu liquide, ont permis d'étudier les divers stades qu'il parcourt de la naissance à la mort. Or, comme le neurone, nous le voyons d'abord être une cellule sphérique, puis présenter des prolongements dont la variabilité est fonction de la consistance du milieu ; puis, enfin, on voit, au sein du corps cellulaire apparaître des corps roses, de même que chez la cellule nerveuse, au cours du développement embryonnaire, les corpuscules de Nissl n'apparaissent que lorsque déjà les prolongements sont depuis quelque temps en voie d'évolution. Or, au cours de la vie normale du leucocyte, M. Maurel a pu voir les corps roses subir des mouvements.

L'étude de ces corps roses n'a pas été poussée trop loin, en tant que contenus dans le leucocyte. Je ne sais s'ils peuvent être entièrement assimilés aux corpuscules de Nissl, je dirai cependant que je ne le crois pas vu la probabilité de leur destinée ultérieure ; mais, je pense qu'au point de vue du leucocyte lui-même ils peuvent lui être entièrement assimilés, qu'un leucocyte qui les aurait perdus ne serait pas encore mort, mais qu'il serait frappé de déchéance s'il devenait incapable d'en produire de nouveaux. D'ailleurs, avant d'en posséder, le leucocyte est capable de jouer les divers rôles que nous lui connaissons ; mais, comme pour ce que nous croyons savoir de la physiologie de la cellule nerveuse, il ne possède son maximum d'activité qu'au moment où il possède aussi des corps roses.

Or, cependant, Golgi a considéré les prolongements protoplasmiques, les dendrites comme ayant un rôle purement nutritif, le cylindre-axe ou axone seul un rôle de conduction nerveuse. Il est vrai que cette opinion

est contestée avec juste raison par la grande majorité des auteurs. Mais van Gehuchten puis Cajal, tout en reconnaissant aux deux ordres de prolongements le même rôle, ont séparé ces prolongements par le sens de la conduction en regardant l'influx nerveux comme cellulifuge dans l'axone et cellulipète dans les dendrites.

Les faits de Kühne (1851), celui de Paul Bert (1877), dont chacun connaît l'expérience classique sur la transplantation de la queue de souris, me paraissent suffisamment probants pour démontrer que le sens de la conduction est indifférent. Personne ne conteste, pas même van Gehuchten, qu'en 1897 Sherrigton a démontré expérimentalement que le sens de la conduction est indifférent dans les deux ordres de prolongements, et cela seul me fait penser que les prolongements ont tous la même valeur fonctionnelle. Je crois, pour ma part, que les prolongements protoplasmiques doivent être considérés comme des organes de diffusion permettant à l'ébranlement moléculaire qui arrive à une cellule de se communiquer à plusieurs autres éléments nerveux, au lieu de rester cantonné dans un ou deux éléments. Je pense que les auteurs ont eu trop présente à l'esprit la figure schématique du réflexe élémentaire qui synthétise les fonctions du système nerveux, et qu'il ne faut pas considérer une cellule nerveuse à côté d'une seule autre cellule nerveuse, mais à côté de plusieurs autres. Dans un organisme complexe comme celui des animaux supérieurs, il n'est pas une excitation, si petite soit-elle, qui n'ait ou ne puisse avoir sa répercussion sur tout l'organisme. La seule excitation du sciatique détermine une décharge nerveuse qui se juge par une crise épileptiforme, et l'aura de l'épileptique et de l'hystérique est d'abord bien petite pour aboutir à des mouvements si complexes.

Ce qui établit sans doute la différence qui existe entre le cylindre-axe et les prolongements protoplasmiques, c'est que le premier a plus de chemin à parcourir que les deuxièmes pour arriver au but qu'il doit atteindre, ce que tendrait à prouver la précocité de son développement; au sujet des cellules unipolaires, pour prouver qu'en réalité elles sont multipolaires, van Gehuchten dit : « Rien ne nous autorise à délimiter le corps cellulaire à la masse plus ou moins volumineuse de protoplasma qui héberge le noyau. Le corps cellulaire doit comprendre, à notre avis, au moins toute la partie voisine du tronc d'où naissent les prolongements »; de plus le cylindre-axe ne naît pas toujours directement du corps cellulaire mais parfois aussi de la base d'un des prolongements protoplasmiques, au moyen d'un petit cône triangulaire. Toutes ces raisons font que, plus large, je délimite le corps cellulaire à tout ce qui émane de lui, à ses prolongements, à son cylindre-axe en entier. Le corps cellulaire, c'est tout le neurone et tout le neurone a les mêmes propriétés. Il y a des spécialisations, il y a des habitudes, mais ces spécialisations et ces habitudes n'entraînent pas des propriétés exclusives. Le fait que nous rapportons nos sensations à la périphérie, que le pincement du nerf optique donne naissance à une sensation de lumière, les hallucinations ne sont-ils pas des arguments en faveur de l'indifférence dans le sens du courant?

C'est pourquoi, loin, comme Golgi, de considérer la cellule à cylindre-axe long comme motrice, la cellule à cylindre-axe court comme sensitive, je préfère, à l'exemple de Cajal, regarder les premières comme indifféremment motrices ou sensitives, les deuxièmes comme ayant un rôle d'association, opinion admise jusqu'à plus ample informé, naturellement, mais qui a pour elle la sim-

plicité et contre laquelle rien ne milite. Nous la préférons à cette tautologie qui consiste à dire : « Nous considérons comme appartenant à un neurone moteur périphérique, toute cellule nerveuse du névraxe dont le prolongement cylindraxile devient le cylindre-axe d'une fibre motrice périphérique et nous considérons comme appartenant à un neurone moteur central toute cellule nerveuse du névraxe dont le prolongement cylindraxile présente une marche descendante et va se mettre en connexion avec les cellules d'origine des nerfs moteurs périphériques... Quand... nous nous demandons quelles sont les cellules qui appartiennent à des neurones moteurs, nos méthodes d'investigation sont encore tellement incomplètes que nous sommes dans l'impossibilité absolue de répondre à cette question. »

Nous avons d'ailleurs d'autres arguments. Nous voyons chez l'hydre des cellules, appelées neuro-musculaires par Kleinenberg (Hydra, 1872), épithélio-musculaires par O. et R. Hertwig (Das Nervensystem und die Sinnesorgan der Medusa, 1878), présenter deux prolongements qui sont à volonté, ou plutôt, suivant les circonstances, l'un ou l'autre indifféremment sensitif ou musculaire.

Chez l'homme, nous voyons tous les jours des faits qui sont incompatibles avec l'idée d'une spécialisation complète des cellules : nous voulons parler des phénomènes de suppléance et nous savons que les lésions graduelles ne s'accompagnent bien souvent d'aucun phénomène d'inhibition. Des exemples nombreux en sont trouvés dans les observations de Charcot et Pitres (*Centres moteurs corticaux*, collection Charcot-Debove). Déjà Morat a récemment émis l'opinion que la transformation des excitations sensitives en excitations motrices

aurait lieu non dans le corps des cellules, mais au niveau des articulations des dendrites. Nous allons plus loin et nous disons que, ce qui est différencié en dernière analyse, c'est bien plutôt l'organe vers lequel se rend le cylindre-axe que la cellule dont il émane. Et nous voyons une tendance semblable dans Bichat, lorsque nous lisons, dans son *Anatomie générale* : « Il n'y a pas de cordons nerveux destinés au sentiment et d'autres au mouvement, et *si les mêmes nerfs ne servent pas à ce double usage*, etc., etc. ». D'ailleurs, ces idées semblent de plus en plus pénétrer dans la science. Nous voyons Meynert écrire, dès 1884, les lignes suivantes : « Les énergies spécifiques des cellules nerveuses ne sont que le résultat des différences existant dans les organes terminaux des nerfs, et la seule énergie spécifique de la cellule nerveuse, c'est la sensibilité. » Seule la fibre musculaire devrait être appelée motrice et non pas le nerf, ni la cellule qui innerve le muscle. Plus loin, nous voyons : « Le nerf ni la cellule nerveuse ne renferment un principe moteur ». (Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns-Wien, 1884, p. 127). Et dans Hösel : « Tout notre système nerveux, à l'exception de nos appareils nerveux périphériques, est un organe d'association. » (Hösel. Association und Lokalisation. *Allgem. Zeitschrift für Psych.* LIV, 1897, p. 330).

Cela d'ailleurs n'enlève en rien sa valeur à la théorie des localisations cérébrales, pas plus que la théorie des localisations ne combat l'indifférence des cellules, cela va de soi. Mais nous savons aussi que ces localisations n'ont rien d'absolu et qu'il ne faut pas aller trop loin dans la recherche des centres ; ne voyons-nous pas dans des conditions normales une excitation génésique par exemple déterminer chez divers individus des

images dissemblables? Et réciproquement des images différentes déterminer la même impulsion.

D'ailleurs les excitations ne s'arrêtent jamais en un point déterminé de l'axe cérébro-spinal. Toutes les excitations sont perçues, mais elles ne sont pas toutes aperçues, c'est ce qui a fait croire qu'elles ne parviennent pas toutes au cerveau.

Ces faits nous font regarder la cellule nerveuse comme indifférente. Trouvons-nous dans la constitution intime des diverses cellules nerveuses des différences nous permettant de concevoir la possibilité d'un rôle intimément spécial? En aucune sorte. Certains auteurs, avec Marinesco, Prenant, ont cru voir dans le kinétoplasma une source d'énergie nerveuse, ce qui, vu les variations dans l'arrangement des corpuscules de Nissl, permettrait de concevoir que toutes les cellules nerveuses n'ont pas la même valeur fonctionnelle. Avec Nissl, Lugaro, Marinesco, Apathy, Bethe, Cajal, Ballet et Duthil, Goldscheider et Flatau, nous rejetons absolument cette opinion, ainsi que celle, par conséquent, de Altmann (*die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*, — Leipzig, 1890); cet auteur a essayé de démontrer qu'il y aurait un degré d'individualisation situé plus bas encore que la cellule, dans ses granules ou microsomes. Ces microsomes, Altmann les considère comme de véritables organismes élémentaires et leur donne le nom de bioblastes. La cellule serait alors une colonie de bioblastes, et, comme bioblastes à vie libre, Altmann cite les bactéries.

Au cours de nombreuses expériences ayant pour but d'étudier l'action des différents toxiques ou toxines sur la cellule nerveuse, Goldscheider et Flatau (*Anatomie und Pathologie der Nervenzellen*, Leipzig, 1900) ont vu

que, avec des doses toxiques mais non mortelles, alors que les symptômes cliniques avaient entièrement cessé et que les animaux avaient pu reprendre leur vie normale, une grande quantité de cellules nerveuses étaient encore atteintes d'une chromatolyse totale qui cesse ultérieurement. Ils ont aussi constaté de la chromatolyse généralisée, alors qu'aucun phénomène clinique n'avait encore fait son apparition.

Ces faits démontrent, d'une façon péremptoire, que l'existence du kinétoplasma n'est pas intimément liée à une fonction spéciale de la cellule nerveuse, mais nous ajouterons à condition que là où il existait il soit susceptible de se reproduire. Il est l'indice, le témoin, d'une nutrition parfaite de la cellule nerveuse; de même que les granulations pigmentaires de la cellule hépatique peuvent momentanément disparaître sans que pour cela la cellule soit morte, de même la cellule nerveuse, lorsqu'elle aura souffert, pourra manquer de kinétoplasma, sans toutefois être frappée de déchéance. Que représente ce kinétoplasma? Sa composition chimique est inconnue, je me suis demandé à une époque s'il ne représentait pas une réserve de graisse phosphorée, la lécithine. Et comme certains auteurs admettent que l'arsenic est capable de déplacer l'élément phosphoré de l'acide phospho-glycérique de cette graisse, j'ai tenté des imprégnations à l'arseniate d'argent; ces essais sont restés infructueux, j'ai obtenu une coloration totale des coupes sans élection.

Dans tous les cas, ces corpuscules de Nissl ne constituent pas un produit de déchet, mais un produit de l'élaboration cellulaire, peut-être une réserve, produit dans tous les cas peu nécessaire au fonctionnement de la cellule. Ils restent néanmoins précieux parce qu'ils sont le témoin d'une vie normale de l'élément, et que seuls, en

l'état actuel des choses, ils peuvent nous renseigner sur la situation et l'avenir de la cellule nerveuse.

Maintenant que nous avons dit qu'au point de vue des fonctions particulières, nous considérions la cellule comme indifférente, nous allons rechercher ce que nous devons penser de son rôle plus général et de sa signification. Un fait entièrement acquis aujourd'hui en physiologie est celui qui veut que toute action soit une réaction. Il suit de là que le système nerveux ne crée pas, mais combine, et qu'il n'est capable de rendre que tout autant qu'il lui aura été donné.

Néanmoins, encore aujourd'hui, il est parlé d'automatisme, et nous voyons des auteurs, comme W. Wundt par exemple, donner comme propriétés à la cellule nerveuse, l'excitation réflexe et l'excitation automatique avec ce correctif que ces dernières peuvent dépendre de certains états ou altérations du sang. Nous ne pouvons admettre l'automatisme, et nous n'en connaïssons pas d'exemple; nous affirmons que tout est déterminé. Pourrait-on trouver un argument dans les hallucinations? Nous ne le croyons pas, parce qu'ici les états ou altérations du sang, les modifications de la circulation nous semblent jouer le seul rôle, et de même qu'ici une hallucination ne peut se produire qu'à l'endroit d'un objet déjà perçu et aperçu, de même la cellule nerveuse ne peut réagir que si elle est excitée.

Nous ne pensons pas non plus que la cellule nerveuse transforme, qu'elle ajoute à ce qu'elle a reçu, parce que une telle conception est surtout inutile. Une vibration moléculaire, se transmettant mécaniquement, nous paraît suffisant pour expliquer la vie nerveuse. En est-il autrement dans l'animal monocellulaire, amibe ou leucocyte, chez lesquels nous voyons la fonction nerveuse et la fonction nutritive se confondre d'une façon

si intime. La cellule nerveuse ne transforme pas, pas plus qu'elle ne crée, elle reçoit des ébranlements comme ses prolongements, elle les transmet comme ses prolongements aussi, et les transmet intacts sans rien ajouter, sans rien supprimer.

Nous espérons que, dans un avenir prochain, les théories branchées sur l'automatisme de la cellule nerveuse iront définitivement rejoindre, dans le tas des conceptions scientifiques démodées, la doctrine de la génération spontanée.

CHAPITRE IV

Modifications physiologiques de la cellule nerveuse

Frappés des différences qui existent dans le degré de colorabilité des cellules nerveuses d'un même type, les auteurs ont recherché la raison de ces variations. Flesch, Koneff, Gitiss, Kottarewski divisent les éléments nerveux en chromophiles et en chromophobes, ou font des différences de colorabilité le résultat d'une composition chimique différente du protoplasma cellulaire, indépendamment du nombre de corpuscules de Nissl. Or, Nissl s'est élevé avec raison contre cette manière de voir, car toutes les constatations anatomiques et pathologiques nous montrent que la partie colorable du corps cellulaire est constituée par les corpuscules de Nissl et que, du moins par la méthode de Nissl, le protoplasma lui-même ne se colore pas.

Nissl et la grande majorité des auteurs regardent les variations de colorabilité comme dues à des états physiologiques différents : une cellule riche en substance chromophile est dite à l'état pyknomorphe ; elle est apyknomorphe quand elle en contient peu et enfin les états intermédiaires sont dits parapyknomorphes. L'état pyknomorphe constituerait l'état de repos, l'état apyknomorphe l'état de fatigue.

Les principales preuves de ces conceptions ont été

cherchées dans l'électrisation directe ou indirecte des neurones par Nissl, Vas, Hodge, Lambert, Mann, Lugaro, Pugnat, nous y reviendrons plus loin ; la valeur de ces preuves a été contestée par Nissl lui-même, car l'excitation électrique est une excitation anomale.

Mais Hodge (1892) a constaté dans les cellules nerveuses des oiseaux (moineaux, hirondelles, pigeons) rentrant au nid, c'est-à-dire après le travail de la journée, une diminution de la substance chromophile, un noyau devenu petit, très coloré, irrégulier. Mann (1894), de ses expériences sur le chien surmené, conclut que pendant le repos la substance chromophile augmente dans les cellules nerveuses, pour diminuer pendant l'activité. Le travail cellulaire se traduit par une augmentation de volume du corps cellulaire. La fatigue par une rétraction du protoplasma et du noyau. Il est vrai que Nissl (1896) n'a pu obtenir les résultats de Mann, et de l'étude comparée des préparations et des dessins de Mann, il conclut que ces derniers sont trop schématiques et les préparations pas assez démonstratives.

Je passe sur les expériences de de Moor (1896), de Pergens (1896-97), bien que celles de ce dernier soient bien intéressantes ; mais avec van Gehuchten, nous estimons que la cellule rétinienne ne peut, en aucune sorte, être comparée à la cellule nerveuse.

En résumé, de toute une série de recherches auxquelles nous ajouterons celles de Pick (1895), de Magini (1894), de Pugnat, au cours desquelles les variations expérimentales semblent avoir été suffisamment grandes, il paraît résulter que pendant l'activité, protoplasma et noyau augmentent de volume pendant que la quantité de substance chromophile diminue ; que, au cours de la fatigue, le protoplasma et le noyau dimi-

nuent de volume et que ce dernier devient irrégulier et présente des modifications de sa substance chromatique.

On verra plus loin que les résultats que j'ai pu obtenir au cours de l'électrisation directe des neurones ont de nombreux points de contact avec les faits précédents.

De tout cela, je ne veux retenir que deux choses dont la première est que, les modifications de la substance chromophile au cours du travail, ses modifications au cours des états pathologiques, sans que sa disparition soit de nature à frapper l'élément nerveux de déchéance, nous obligent à considérer cette substance chromatophile comme représentant un produit de l'activité nutritive de la cellule, produit de réserve, sans doute, mais n'ayant aucun rapport avec le rôle spécial joué par cette cellule

En deuxième lieu, ces modifications dans les granulations au cours du travail ne sont pas un phénomène particulier à la cellule nerveuse, mais se retrouvent dans toute une série d'autres éléments, ce qui nous invite à ne pas considérer les granulations de Nissl comme une formation propre aux seules cellules nerveuses n'ayant aucun équivalent dans l'organisme. Nous voyons, par exemple, les cellules de la glande parotide dont le protoplasma, granuleux et abondant à l'état de repos, se raréfie, perd ses granulations et devient clair pendant la période d'activité. Nous voyons aussi les cellules de revêtement des glandes à pepsine, très foncées pendant le repos, devenir claires pendant la période de sécrétion, la cellule des acini pancréatiques perdre sa zone interne granuleuse, de même la cellule des tubuli contorti et tant d'autres encore, sans compter les glandes pour lesquelles une telle étude n'a pas encore été entreprise.

Cette analogie se poursuit encore au point de vue pathologique. Certes, ici, les recherches n'ont sans doute pas été poussées aussi loin que pour la cellule nerveuse ; mais nous savons cependant que les granulations des cellules glandulaires sont le témoin le plus fidèle de leur fonctionnement : au cours des néphrites aiguës, les cellules des tubuli contorti perdent leur striation pour devenir granuleuses et se tuméfient. L'inanition, le jeûne absolu (c'est-à-dire même liquide) font diminuer les dimensions des cellules des tubuli, alors qu'un excès de travail, comme la polyurie glycosurique, par exemple, détermine, au contraire, une hypertrophie plus ou moins marquée de ces cellules.

Il résulte donc de tous ces faits que les divers états physiologiques de la cellule nerveuse s'accompagnent de modifications au niveau de son protoplasma et des éléments qu'il contient, presque certainement aussi au niveau de son noyau.

L'étude plus générale des manières d'être de la cellule nous font voir aussi que, dans ces modifications, nous ne devons, en aucune sorte, voir l'expression d'une propriété particulière de la cellule nerveuse ; que, bien au contraire, la plupart des cellules glandulaires offrent les mêmes différences au cours de leurs divers états fonctionnels.

Dans la partie où il a été parlé des fonctions et de la signification de la cellule nerveuse, nous avons dit qu'il y avait, ou qu'il y avait eu une glande dans le cerveau ; nous avons vu que l'origine ectodermique de la cellule nerveuse était rationnellement probable. Nous voyons maintenant la cellule nerveuse se comporter comme celle de certaines glandes. La cellule nerveuse serait-elle une cellule glandulaire ? S'il en était ainsi, quel est le produit de sécrétion de cette cellule ?

CHAPITRE V

Pathologie générale des cellules

Melius est sistere gradum quam progredi per tenebras.

Depuis le temps qu'il est parlé de pathologie cellulaire et que chacun à son tour vient affirmer la nécessité d'orienter vers elle et les recherches et les efforts il est intéressant de rechercher ce qui a été fait et ce qui a été tenté.

A un fond de composition commune doit inévitablement correspondre un fond d'altérations semblables, et la présence dans tout élément primordial des tissus d'un protoplasma et d'un noyau nous autorise à déduire l'existence de réactions normales et pathologiques communes.

Nous croyons bien faire, pour ne pas nous égarer dans une question aussi complexe, de résumer ici, dans ses grandes lignes, l'article si intéressant écrit sur la question par M. Letulle pour le Traité de pathologie générale de M. Bouchard (Letulle, *Anatomie pathologique des lésions inflammatoires*, *Traité de Pathologie générale*, t. III, 2e partie, p. 553, Paris, Masson, 1900).

Tout processus phlogogénique aigu peut atteindre dans tout élément vivant la forme, la nutrition, les fonctions secrétoires et les fonctions de reproduction.

Nous passons rapidement sur les déformations qui sont surtout le fait des processus mécaniques, la conséquence de certaines inflammations chroniques ou le propre de certaines cellules préposées d'une façon toute particulière à la défense de l'organisme, et chez lesquelles la déformation est une propriété plutôt physiologique que pathologique. Toujours dans le paragraphe des perturbations atteignant la forme, M. Letulle place les transformations qui font, dit-il, que l'élément cellulaire abandonne « tel ou tel de ses caractères considéré comme spécifique. » Il cite alors les cellules adipeuses perdant leur réserve graisseuse pour ne plus conserver que leur protoplasma pendant que leur noyau prolifère vigoureusement, les endothéliums pouvant subir la transformation épithélioïde, la cellule spécifique du rein se remplissant de granulations albumineuses, graisseuses et protéiques, perdant sa striation. Mais nous pensons qu'il s'agit là de quelque chose de plus grave, de plus important qu'une modification de forme, de quelque chose qui touche trop intimément à la nutrition et à la sécrétion cellulaires. Il en est de même de ce que l'auteur appelle les métamorphoses, le clasmatocyte revenant à l'état de globule blanc banal, les cellules des membranes séreuses se transformant en cellules géantes avec des prolongements et de nombreux noyaux ; la cellule de l'épithélium pulmonaire dont au cours de la pneumonie le protoplasma devient granuleux, perdant son glycogène, voyant son noyau devenir vésiculeux.

Quant aux perturbations topographiques des éléments, elles sont la conséquence des modifications structurales subies par chaque cellule ; elles intéressent bien plutôt l'anatomie pathologique que l'histo-pathologie.

Les troubles de nutrition nous montrent que « tout « élément cellulaire violenté par un molimen inflam- « matoire insuffisant pour causer sa mort réagit, s'il le « peut, en s'hypertrophiant, à moins qu'il ne subisse « l'un quelconque des processus dystrophiques aigus « que l'on décrit sous les termes de dégénérescences et « d'atrophies. » Et M. Letulle revient, en effet, comme pour justifier la remarque de tout à l'heure, sur la modification des cellules endothéliales du péritoine. L'hypertrophie aiguë du protoplasma se manifeste bien avant que la substance nucléaire n'ait commencé son travail de multiplication. Classant l'hypertrophie protoplasmique comme le premier phénomène réactionnel des cellules endothéliales, M. Letulle, se demandant si la tuméfaction trouble des épithéliums est le phénomène correspondant, considère le fait comme discutable, parce que dans la tuméfaction trouble le protoplasma est devenu granuleux et que, s'il y a hypernutrition, il y a aussi hypertrophie ; que, de plus, le noyau ne prolifère pas. Peut-être ne faut-il pas refuser entièrement aux cellules épithéliales le bénéfice de l'hypertrophie et faut-il considérer que, vu leur spécialisation plus parfaite, vu leur élévation organique plus grande, le moment qui sépare l'instant d'arrivée du molimen inflammatoire de l'instant où l'élément doit mourir est très court et que déjà, ayant eu à peine le temps de tenter de s'hypertrophier, le protoplasma va mourir.

Nous serions surtout tenté, dans une classification des altérations cellulaires aiguës, de placer d'abord l'hypertrophie puis la dystrophie, c'est-à-dire la transformation chimique du protoplasma, ces deux stades pouvant être rapprochés au point parfois de se confondre. Ce que nous savons des grands processus généraux de l'organisme, surtout en ce qui concerne les modifications

fonctionnelles, ne nous apprend-il pas que toute activité avant de disparaître passe par une phase d'hyperactivité ? Et ce n'est pas parce que nous n'observons pas cette augmentation parfois très passagère que nous sommes autorisés à dire qu'elle n'existe pas. C'est peut-être en raison de la différence dans le temps que nous observons tant de modalités dans les hypertrophies et les tuméfactions, car à côté de la tuméfaction trouble, nous notons la tuméfaction claire des épithéliums dans le foie cholérique (Hanot et Gilbert).

Ce qui est vrai des hypertrophies est aussi vrai des atrophies; en négligeant les atrophies de cause mécanique par compression, nous voyons à côté des atrophies sans modifications chimiques, des atrophies cellulaires au cours desquelles le protoplasma est profondément modifié dans sa composition : soit par la dégénérescence graisseuse, soit par la dégénérescence vacuolaire.

Les perturbations apportées dans les fonctions secrétoires doivent se rapprocher intimément des perturbations de la nutrition. C'est ce qui paraît avoir été trop laissé dans l'ombre par les auteurs. Je sais bien qu'il est très difficile au cours des hypersécrétions de faire le départ entre ce qui appartient à la fabrication normale et à la fabrication pathologique, mais il est évident que cette hypersécrétion ne peut exister au stade où la cellule commence à être envahie par la dégénérescence et qu'il serait du plus haut intérêt de rechercher les coexistences qui peuvent se produire entre les modifications de forme et nutritives et les modifications de sécrétion. Il est vrai que d'un autre côté il existe un grand nombre de cellules dont les sécrétions ne s'extériorisent pas suffisamment pour être bien observées, dont les sécrétions sont surtout intérieures ; or, on peut observer que ce sont surtout celles-là qui sont prêtes et désignées

pour la dégénérescence, que ce sont celles dont le protoplasma se modifie le plus vite, parce que sans doute, faute d'une sécrétion suffisamment assurée, elles s'empoisonnent pour ainsi dire elles-mêmes.

La sécrétion est la conséquence, la signature, le témoin des réactions chimiques dont la cellule est constamment le siège, et il est scientifiquement probable que l'ordre des modifications est tel, que de prime abord, au cours des inflammations, la cellule présente de l'hypersécrétion à laquelle fait place peu à peu une sécrétion de plus en plus modifiée, de plus en plus morbide, et qu'au moment où les substances actives deviennent incapables de se prêter aux combinaisons, les derniers produits de cette sécrétion pathologique restent enfermés dans la cellule comme le dernier témoin d'une activité qui vient de cesser.

Avoir distingué, dans la pathologie des fonctions de reproduction, les hyperplasies avec coordination, des hyperplasies avec désordination, nous semble encore trop compliqué. En pathologie générale, les deux phénomènes nous paraissent avoir le même but et répondre à la même finalité. Les premières étant la réaction ordinaires aux glandes ; la deuxième aux tissus de remplissage comme le tissu conjonctif, de protection comme les séreuses. Lorsque, dans un tissu glandulaire, l'hyperplasie est désordonnée, la lésion est plus grave, plus avancée, la dose nocive a été plus forte ou plus fréquente qu'il n'est nécessaire pour arriver à la production de l'hyperplasie avec coordination Dans le foie, par exemple, nous voyons l'hyperplasie coordonnée être compatible avec un certain état de bonne santé hépatique ; l'hyperplasie y est providentielle, réparatrice, au lieu que toutes les fois que cette hyperplasie est sans ordre, les fonctions de l'organe sont très fortement

touchées, l'insuffisance hépatique est proche, si même déjà elle n'est pas un fait accompli.

A côté des hypertrophies protoplasmiques, des hyperplasies, nous voyons se placer les hyperplasies nucléaires. Cette hyperplasie, surtout fréquente dans les cellules à travail simple, à rôle général, paraît être le mode de réaction propre aux cellules peu différenciées; nous la voyons acquérir son maximum dans le tissu conjonctif, dans ces épithéliums malpighiens à rôle si vulgaire, et dans les glandes, mais surtout dans leur partie qui sert principalement à l'excrétion et dont l'épithélium a plutôt un rôle défensif qu'offensif. Ces éléments cellulaires, dépassant aveuglément leur rôle, bouchent, oblitèrent, au lieu que nous voyons la cellule hépatique lorsqu'elle prolifère ne jamais dépasser les limites assignées à la trabécule hépatique.

Voilà en gros à quoi se résument nos notions sur la pathologie générale de la cellule dans les adultérations aiguës : toute cellule, en présence d'un processus morbide, cherche tout d'abord à prendre une forme de résistance, forme variant suivant ses aptitudes et ses fonctions : la cellule adipeuse perd sa graisse, la cellule endothéliale subit la dégénérescence épithélioïde, les clasmatocytes redeviennent globule blanc, d'autres cellules se transforment en cellule géante. Après ce stade, ou concurremment, survient ou peut survenir l'hypertrophie à laquelle fait suite l'hypersécrétion et, pour certaines cellules, l'hyperplasie avec division des noyaux; puis, le processus morbide continuant ou la forme de résistance étant insuffisante, la sécrétion se vicie et la cellule en vient à la dégénérescence et à l'atrophie, puis elle meurt.

La cellule peut mourir avant, elle peut mourir à tous les stades, mais après la dégénérescence et l'atrophie,

elle meurt forcément; il y a « la mort sidérante » si rapide que la cellule n'a pas eu le temps de subir la moindre modification structurale, mais à côté il y a la mort lente, résultat d'un grand nombre de modifications chimiques destinées à faire rentrer la cellule dans le grand tout : dans le premier cas, c'est une coagulation totale du protoplasma, la nécrose coagulante de Weigert; dans le deuxième, ce sont les dégénérescences et les atrophies.

Il faut cependant noter que dans certains cas et pour certaines cellules, la mort n'arrive que très lentement, ce qui permet de décrire des lésions subaiguës; mais ces lésions se caractérisent surtout par la plus longue durée des phases d'atrophie et de dégénérescence. Le sort de la cellule n'est pas changé pour cela, l'échéance fatale seule est reculée.

Nous allons maintenant rechercher et voir si la cellule nerveuse peut s'adapter au cadre général que nous venons d'esquisser. C'est en nous éclairant des données précédentes que nous allons faire notre possible pour coordonner les résultats qu'est susceptible de fournir l'étude microscopique de la cellule nerveuse malade. Ce sont les précédentes recherches qui nous autorisent à nous lancer dans l'étude d'un problème complexe; c'est envers elles que nous aurons de la reconnaissance si nous ne nous égarons pas.

CHAPITRE VI

Les Réactions nerveuses chez les animaux

> J'ai pensé en mon cœur sur l'état des hommes que Dieu leur fera connaître et qu'ils verront qu'ils ne sont que des bêtes. (*Ecclésiaste*, c. III.)

La majeure partie des essais et des faits sur lesquels nous allons chercher à baser les éléments d'une pathologie générale de la cellule nerveuse ont trait aux mammifères. Depuis longtemps, un certain nombre d'auteurs ont mis un point d'interrogation devant les recherches expérimentales, parce que, disent-ils, il n'est pas logique de conclure de l'animal à l'homme. Une telle assertion n'est qu'en partie vraie. Elle est fausse pour les effets, elle n'est point vraie pour une partie des causes. Les éléments anatomiques ont la même valeur dans toute la série animale. De toute une série de recherches entreprises depuis longtemps et dont la synthèse est en cours de publication dans le *Bulletin général de thérapeutique* (voir à partir du 15 octobre 1901), mon savant maître M. Maurel a pu conclure « que les agents thérapeutiques et toxiques agissent sur les éléments anatomiques; que chaque élément histologique présente vis-à-vis d'un agent donné un ordre de toxicité et un ordre de sensibilité, et que cet ordre de toxicité et cet ordre de sensibilité restent les mêmes dans toute la série animale. »

L'ordre de sensibilité et l'ordre de toxicité, déterminés pour un agent chez un vertébré, permettent donc aujourd'hui de prendre des conclusions pour les autres vertébrés et de conclure de l'animal à un autre animal et, par exemple, à l'homme.

Mais ce qui diffère, c'est la valeur des doses, à telle enseigne que la détermination des doses toxiques doit faire l'objet d'une étude particulière sur chaque animal. Cela n'enlève en rien leur valeur aux recherches de thérapeutique expérimentale, parce que la thérapeutique utilise justement les électivités dont nous parlions tout à l'heure (ordre de toxicité, ordre de sensibilité) ; mais cette situation montre que le meilleur réactif aux poisons est l'animal visé lui-même et que, en gros, la dose toxique n'est point une question à résoudre par kilogrammes, mais par espèces animales. Il ne faut point dire : tant de substance tue un kilogramme d'animal, mais tue un kilogramme de lapin, de cobaye, ou d'homme, etc.

L'atropine, la pilocarpine n'incommodent en rien le lapin, il ne faudrait pas conclure de là que ces agents sont sans action sur l'homme. Aussi, pour les doses, serait-il imprudent de conclure de l'animal à l'homme.

Nous considérerons par suite, sans préjuger d'ailleurs en aucune sorte des questions de sensibilité, que les réactions de la cellule nerveuse n'ont aucune raison de différer suivant les espèces de vertébrés. Il n'est plus d'ailleurs de mise aujourd'hui de séparer radicalement la médecine humaine et la médecine vétérinaire. On sait les services que cette dernière nous a rendus, ceux qu'elle nous rend et ceux qu'elle nous rendra toujours. La pathologie nerveuse et, pour une certaine part, la pathologie mentale ne sont pas l'apanage exclusif de l'homme.

Les accidents nerveux s'observent surtout chez les races cultivées, chevaux de luxe, chiens d'appartement. Les chiens danois, les levriers d'Ecosse sont fréquemment atteints de paraplégie. On a signalé, depuis longtemps, que chez tous les êtres les troubles nerveux sont en rapport direct avec l'oisiveté. L'épilepsie est très fréquente chez les animaux : Hippocrate la signale déjà chez la chèvre, et on l'observe chez le caniche, l'épagneul, le porc, le chat, les oiseaux, le cheval, le bœuf chez lequel elle est souvent héréditaire. Epilepsie non seulement symptomatique, mais aussi idiopathique. Et à côté, rentrant dans le même cadre, nous notons l'éclampsie dans la race canine, chez les nouveau-nés, chez les jeunes atteints d'helminthiase, chez les chiennes nourrices intelligentes et cultivées.

Le bœuf, le cheval, le chien sont sujets à la catalepsie, ainsi que les gallinacés, le cobaye, la grenouille. On a vu chez le chien la chorée survenir consécutivement à la gastro-entérite des jeunes.

Il n'est pas jusqu'au goître exophtalmique qui n'ait été signalé dans les races chevaline, bovine et canine.

L'existence de la catalepsie nous montre déjà la possibilité de déterminer chez les animaux une stabilité mentale pathologique, de donner chez eux à l'attention une valeur morbide. Or, les troubles délirants en tant qu'ils s'extériorisent sont nettement des maladies de l'attention. Et, en effet, les animaux présentent des troubles psychiques qui déterminent de la rétivité, de l'immobilité, des tics, de la dromomanie chez le cheval ; on sait la valeur de l'imitation dans les écuries.

Les aberrations du goût sont fréquentes chez les bœufs, le mouton, quelquefois le cheval ; on observe la pica chez les bovidés ostéomalaciques. La maladie du

lécher est de tous points comparable à la géophagie de l'espèce humaine.

Les aberrations affectives sont plus fréquentes encore chez les animaux qui mordent sans motifs, qui refusent d'allaiter leurs petits, qui les mangent (lapin, chat). On note de la stupeur, des vertiges, des hallucinations et des cauchemars. Le crétinisme coexiste avec le goître chez le chien. Nous avons observé l'imbécillité chez le chat, ne frappant dans une même portée qu'un ou deux sujets qui auront été moins bien nourris ou séparés trop tôt de la mère : ces animaux mènent alors une vie purement végétative, sont souvent gloutons, voraces, ne savent pas jouer, sont incapables d'apprendre ou de modifier leur éducation.

L'émotivité pathologique, les phobies parfois à l'état épizootique par imitation se voient chez les chevaux. Féré (*Soc. de biologie*, 25 février 1893) a vu trois fois l'agoraphobie se communiquer de l'homme aux animaux.

Enfin il serait trop long de tout signaler : nymphomanie, satyriasis, masturbation, etc.

Tout cela nous montre surabondamment que, même en matière de système nerveux, il n'y a rien de particulier à l'homme et que dans toute la série animale la maladie est une comme la cellule est une.

CHAPITRE VII

Action du courant voltafaradique (avec polarisation) sur le neurone vivant.

> L'électricité jouit d'un privilège remarquable : celui de pouvoir mettre en jeu toutes les propriétés vitales de la matière organique. (Pr d'Arsonval.)

L'électrophysiologie cellulaire possède encore peu de faits à son actif. A peine quelques expériences éparses, dont un certain nombre ont été résumées par Max Verworn (*Physiologie générale*, Paris, Schleicher, 1900), ayant surtout trait à des cellules possédant une physionomie particulière, les microbes. D'ailleurs, les essais tentés sur ce genre d'organisme ont été institués surtout dans le but de préciser la manière dont se comportent les agglomérations et les colonies vis-à-vis des courants électriques.

Et cependant, il y aurait mieux à tenter; les travaux remarquables de d'Arsonval et Charrin en font foi. Etudiant l'influence des courants électriques sur la levure de bière et le bacille pyocyanique, ils ont vu ce dernier perdre sa fonction chromogène, s'atténuer et enfin mourir. Répétant leur expérience sur le lapin, tentant une sorte d'électrothérapie expérimentale de l'infection, ils ont vu de nouveau l'atténuation se produire. Ces résultats, trop peu remarqués dans le monde

médical, ont une importance considérable, car ils montrent d'une façon formelle, non seulement la possibilité d'une électrolyse organique, mais encore la possibilité de modifier par la force électrique la composition chimique intime d'organismes mono-cellulaires.

A part ces quelques travaux, l'électrophysiologie cellulaire n'a guère été tentée que sur la cellule nerveuse. Nissl a observé, après excitation des fibres du bout central des nerfs, des variations de coloration dans les cellules excitées.

Vas (Studien über den Bau der Chromatins in der sympathischen Ganglienzellen. *Archiv. für mikr. Anat.* Bd 40, 1892), excitant pendant 15 minutes le ganglion cervical supérieur du lapin, a observé une augmentation notable de volume du corps cellulaire, une diminution et quelquefois une disparition complète de la substance chromatophile dans le voisinage immédiat des noyaux, et une accumulation de cette même substance dans la couche périphérique du protoplasma cellulaire. Le noyau devient plus volumineux, gonflé, présente une tendance à se porter vers la périphérie, il peut même faire saillie hors de la cellule.

Hodge (Some effects of stimulating ganglion cells, *American journ. of psychologie*, vol. I, 1889. — Some effects of electrically stimulating ganglion cells dissertation, *American journ. of psychologie*, vol. II, 1889), excitant pendant un temps variant de trente minutes à sept heures les ganglions intervertébraux du chat avec des intervalles de pause, a observé une diminution, une déformation, une coloration plus foncée du noyau, ainsi qu'une diminution de volume du corps cellulaire.

Lambert (Note sur les modifications produites par l'excitation électrique dans les cellules nerveuses des ganglions sympathiques, *Bulletin de la Société de Bio-*

logie, 4 novembre 1893), reprenant les expériences de Vas, observe les mêmes modifications, mais ne peut arriver à se convaincre des modifications de volume.

Mann (Histological changei induced in sympathetic, motor and Sensory nerve cells by fonctional activity, *Journal of Anat. and Phys.*, Bd XXIX, 1894) répète et confirme les expériences de Vas, mais pour lui la diminution de la substance chromatophile n'est pas due à un transport vers la périphérie, mais à une disparition sur place. Il observe en même temps du côté du noyau que le caryoplasma devient incolore, la substance chromatophile du noyau diminue, noyau et nucléole diminuent de volume. Si l'excitation dure de six à neuf heures, les noyaux se foncent, se ratatinent, les éléments chromatophiles sont moins nombreux et plus pâles.

Lugaro (Sulle modificazioni della cellule nervose nei diversi stati funzionali, *Lo sperimentale*, anno XLIX, 1895) reprend les expériences de Vas et de Mann ; il observe au début de l'excitation une augmentation de volume du corps cellulaire par turgescence du protoplasma avec augmentation de la substance chromatophile. Vient ensuite un moment où la cellule se fatigue, et où le protoplasma diminue de volume, pendant que la substance chromatophile se raréfie.

Pugnat (Les modifications histologiques des cellules nerveuses dans l'état de fatigue. Acad. des sciences, novembre 1897), faisant agir le courant galvanique sur les ganglions spinaux de jeunes chats, conclut qu'à l'état de fatigue le corps cellulaire et le noyau diminuent de volume, et que la substance chromatophile du cytoplasma finit par disparaître. Ces modifications sont plutôt en rapport avec l'intensité du courant qu'avec la durée de l'excitation.

Hodge, en 1894 (*Journal of morphology*, IX-3, 1894),

reprend ses expériences, mais il les exécute cette fois sur les cellules vivantes, et les résultats qu'il obtient confirment ceux qu'il a pu obtenir précédemment.

Avant d'avoir eu connaissance de cette dernière indication bibliographique, j'essayai moi-même d'étudier l'action du courant électrique sur la cellule nerveuse vivante afin de provoquer des phénomènes élémentaires dans cette cellule. Je n'ai jamais eu l'intention, et je tiens par avance à éviter ce reproche, de chercher à réaliser les conditions normales de la vie de la cellule nerveuse. Je n'ai jamais eu l'intention d'assimiler ce qu'il est convenu d'appeler l'influx nerveux au courant électrique. Quand on parle d'influx nerveux, on se paie de mots, personne n'a jamais compris ce que cela voulait bien dire ; cette expression représente une inconnue, un problème non résolu, c'est un masque pieux qui voile notre ignorance. Je ne veux pas dire non plus que l'énergie électrique ne puisse se développer dans l'intérieur de nos tissus, depuis longtemps nous savons le contraire; mais l'électricité produite par des êtres vivants est au point de vue des conditions bien différente de celle qui se développe par le contact du zinc et du charbon. Elle s'accompagne de phénomènes chimiques, de combinaisons dont nous ignorons le premier mot. Et ce qui prouve surabondamment la complexité du problème, ce sont les conditions qui sont susceptibles d'interrompre la marche des excitations vers les centres. Depuis longtemps, j'entends mon savant maître M. le professeur Maurel enseigner qu'un des facteurs principaux de l'anesthésie locale est constitué par l'arrêt ou la diminution de l'intensité de la circulation sanguine. Nous en savions déjà quelque chose depuis l'emploi de la bande d'Esmarch, et nous savons aussi que le retour de la circulation est suivi d'une sensation fort

désagréable pour laquelle une explication simple est assez difficile à donner

Si donc le conducteur nerveux est un conducteur électrique, il est un conducteur qui demande pour fonctionner des conditions toutes particulières et particulièrement inconnues, puisque déjà des modifications de circulation intéressent son fonctionnement. D'ailleurs, si nous cherchons à simplifier, si nous allons au fond des choses, nous comprenons facilement qu'en dernière analyse, quel que soit le nom que la science ait été obligée de donner aux différentes formes de l'énergie, il ne s'agit et il ne s'agira toujours que d'énergie sans même qu'il soit nécessaire d'invoquer des affinités, mais seulement et toujours des conditions mécaniques. Il est infiniment probable que tout ce qui constitue la matière est susceptible de combinaisons et que si certains corps semblent présenter de la répulsion les uns pour les autres, une telle situation n'est sans doute possible que dans l'état cosmique actuel, et que le jour où nous pourrons réaliser des conditions différentes cette répulsion cessera. Si en 1648 on était venu dire à Van Helmont que l'acide carbonique qu'il venait de découvrir pouvait être liquéfié si une température assez basse était obtenue, ce savant se fut sans doute insurgé. Nous savons aujourd'hui que les divers états de la matière considérés autrefois comme des propriétés innées ne sont qu'une consistance donnée à une température donnée. L'électricité n'est pas une forme particulière de l'énergie, elle est l'énergie elle-même, mais déterminée par une fréquence particulière de vibrations; l'étincelle électrique, l'incandescence du charbon n'ont pas d'autres raisons que l'étincelle du silex frappé, celle du fragment de bois que le Papou frotte, ou que l'incandescence de la roue de wagon trop chargé : l'élec-

tricité est un phénomène mécanique comme la transmission des excitations, et tous les phénomènes naturels sont, cela ressemble à une tautologie tellement cela est simple, sont des phénomènes mécaniques.

Quoi qu'il en soit et pour ne pas aller contre des idées reçues, ces idées « que l'on devrait mettre à la porte », disait malicieusement Ernest d'Hervilly, je dirai que j'ai cherché à électriser la cellule nerveuse vivante pour voir quelles sont les modifications que lui fait subir l'électricité.

Matériel : Un chariot de Dubois-Raymond ; une source électrique fournie par un élément Leclanché de moyen modèle. Les bornes du chariot sont mises en communication avec deux électrodes métalliques incrustés dans une lame porte-objet construite il y a quelques années sur les indications de M. le Pr Maurel.

La cellule nerveuse examinée a été la grande cellule pyramidale de l'écorce cérébrale du cheval. Les fragments de cerveau me parvenaient une demi-heure au plus après la mort de l'animal à l'abattoir.

Un très petit fragment de substance grise était prélevé, placé sur le porte-objet entre les deux électrodes, écrasé sous une lamelle ; une cellule était cherchée entre les électrodes avec un grossissement fourni par : Zeiss oculaire 4, objectif E. Lorsqu'une cellule était trouvée, quelquefois après avoir nécessité plusieurs préparations, le courant était fermé

J'ai fait ainsi un nombre considérable d'expériences dans le courant de 1900. Je ne veux point les relater toutes ici, elles sont semblables. Je décrirai seulement les principales, et surtout la première qui, vu mon ignorance du travail antérieur de Hodge, me jeta dans un enthousiasme rapidement déçu.

Premier essai : Le chariot reste au 0, le courant est fermé pendant 30 minutes.

1° Aucun mouvement des prolongements ni des fibres nerveuses ; 2° au moment où le courant commence à passer, on observe une véritable danse des granulations. En même temps, la cellule se ratatine, devient environ deux fois plus petite. Si on arrête le courant, la cellule reprend ses dimensions premières. Le courant fermé de nouveau, le mouvement des granulations reprend et nous observons alors une disparition du nucléole qui est peut-être simplement masqué. Le mouvement des granulations n'est pas continu, il présente de temps à autre des temps d'arrêt.

Ensuite, les granulations se portent, se massent en un point de la périphérie du corps cellulaire, puis elles deviennent toutes périphériques, laissant le noyau bien visible, faisant que le corps cellulaire paraît en certains points complètement isolé.

Au bout d'un certain laps de temps, le corps cellulaire présente des déformations, de telle manière que son grand diamètre change d'inclinaison. Les amas de granulations formés tout à l'heure se désagrègent et de nouveau les granulations occupent tout le corps cellulaire. L'aplatissement de la cellule continue dans le même sens, l'élément devient piriforme. Finalement, la cellule s'éclaircit, le nucléole devient de nouveau visible. A partir de ce moment (30 minutes après le début), on n'observe plus aucune modification quelle que soit l'intensité du courant.

Ce résultat ne laissa pas de me surprendre ; j'avais entrepris l'essai avec un certain scepticisme, je me demandais si je n'avais pas été la victime d'une autosuggestion lorsque, presque aussitôt, parcourant l'*Année psychologique*, de 1894, je voyais le compte-rendu du Mémoire de Hodge, qui avait obtenu des résultats semblables. Cette coïncidence me convainquit de la réalité de mon observation et je continuai mes essais.

Ainsi que je l'annonçais tout à l'heure, je ne donne maintenant que les principaux.

Dans les expériences suivantes, je notais aussi sou-

vent que possible le temps, ce que je n'avais pu faire dans le premier essai.

2e Essai : Chariot au 0. Début à *5 h. 27'*. Le nucléole qu'on ne voyait pas apparaît, puis disparaît. Le noyau et le corps cellulaire augmentent de volume. Le noyau devient excentrique, ainsi que le nucléole qui était apparu au milieu du noyau.

La cellule devient plus petite.

Les granulations commencent à se porter à la périphérie.

Des granulations s'amassent aussi à la périphérie du noyau.

Le corps cellulaire redevient plus gros.

Le nucléole est moins apparent.

Les granulations s'amassent en partie dans un coin de la cellule ; les granulations abandonnent la périphérie du noyau et forment une bande au milieu de la cellule.

La cellule devient très petite, se déforme, présente des pointes.

Les granulations s'éloignent du noyau lui formant comme une couronne.

5 h. 33' 45". — La cellule devient floue. Le noyau devient très clair.

La cellule, très diminuée de volume, devient piriforme. Le noyau est très foncé, il change de place, devient excentrique.

5 h. 40'. — La cellule devient plus claire, passe ensuite par des alternatives de flou et de clair. Des amas de granulations se forment et se déforment, changent de place.

Le nucléole apparaît, puis disparaît un certain nombre de fois.

La cellule s'allonge, puis redevient piriforme.

5 h. 46' 35" (19' 35" après le début de l'expérience). — Le courant est ouvert.

Le noyau se déplace aussitôt, devient plus central. La cellule devient plus petite, reste claire, reprend sa forme et son aspect primitifs et, à partir de 5 h. 48' 15", ne présente plus aucune modification.

3e Essai : Chariot de Dubois-Raymond, au 0.

Excitation de *6 h. 31'* à 6 h. 51'.

Le noyau et le corps cellulaire deviennent énormes.

La cellule se déplace et se rend vers le pôle positif. Ce mouvement vers un pôle je l'ai déjà remarqué, mais je n'y avais pas

attaché d'importance et par conséquent pas noté. (Dû au courant secondaire de polarisation.)

Des granulations se ramassent autour du noyau.

6 h. 33'. — Le nucléole se montre.

La cellule redevient plus petite, les granulations se redissolvent. Le noyau devient énorme ; il présente des mouvements de resserrement et de dilatation extrêmement nets et dont le critère est fourni par la couronne granuleuse qui l'entoure. Dans les mouvements de dilatation, le noyau touche presque ces granulations ; dans les mouvements de rétraction, il s'en éloigne et s'en trouve séparé par une zone claire.

La cellule se ratatine et présente des pointes.

6 h. 37' 20". — Le noyau commence à devenir excentrique, le nucléole disparaît, la cellule est plus floue. Le sens général du grand diamètre de la cellule change.

6 h. 39'. — Le noyau est tout à fait excentrique. Amas granuleux à la périphérie de la cellule. Nucléole central, à peine visible. Noyau très noir. Cellule très petite, très déformée. De nombreux amas granuleux se forment.

Noyau très flou.

Le noyau revient vers le centre, le nucléole paraît du côté opposé à celui où il était primitivement.

Le noyau est de nouveau très net.

Les granulations se redissolvent : zone claire autour du noyau.

6 h. 43'30". Cellule très irrégulière toujours plutôt petite. Le nucléole a disparu, un gros amas granuleux se forme entre le noyau et la périphérie du corps cellulaire.

Cellule toujours très petite. Noyau très gros.

6 h. 45'. Les granulations se redissolvent dans le corps cellulaire. La cellule se porte vers le pôle positif.

Granulations uniformément disséminées dans le noyau. Noyau plus clair, des amas granuleux se forment à la périphérie du corps cellulaire. Noyau très noir, flou, ainsi que le corps cellulaire.

Noyau plus petit et plus clair.

6 h. 50'. Noyau plus gros, plus clair, se porte à la périphérie. Corps cellulaire plus clair et plus gros.

6 h. 51'. Arrêt de l'excitation. Le noyau devient très noir, puis plus clair, le corps cellulaire se déterge, les amas granuleux se dissolvent. Le noyau se contracte encore.

6 h. 55'. Plus de modifications.

9 h. 10'. Cellule immobile, claire. Noyau clair, nucléole à sa place primitive.

4e Essai : Chariot au 0.

Excitation de *1 h. 45'* à 2 h. 5' (20").

Cellule et noyau grossissent.

1 h. 47. — Des amas granuleux se forment. La cellule se porte vers le pôle positif.

1 h. 49'. — Le noyau est à la périphérie et commence à faire en partie le tour du corps cellulaire.

La cellule se ratatine. Le noyau devient plus petit.

Le nucléole se montre. Les amas granuleux se redissolvent.

1 h. 53'. — Des granulations se portent autour du noyau. La cellule se porte toujours vers le pôle positif. Elle est maintenant très petite. Le noyau est aussi très petit, le nucléole est à peine visible.

1 h. 55'. — Les granulations deviennent excentriques.

Le noyau, qui était redevenu central, se porte de nouveau vers la périphérie.

1 h. 56' 30". — La cellule commence à se déformer. Les granulations reviennent par paquet vers le noyau.

1 h. 58' 30". — La cellule s'allonge beaucoup, devient piriforme. Cellule floue. Noyau très foncé; ses granulations sont disposées en couronne.

Le nucléole est invisible.

1 h. 60' 30". — La cellule devient plus petite.

Le noyau se trouve placé au milieu d'une zone très claire du corps cellulaire. Le noyau s'éclaircit.

2 h. 2' 15". — Le noyau repasse à la périphérie. La cellule qui était devenue plus grosse se ratatine. Des amas granuleux se forment de nouveau.

2 h. 4'. — Le noyau redevient très noir.

2 h. 5'. — Comme nous n'observons plus de modifications, le courant est ouvert.

Le noyau et la cellule redeviennent clairs. Le nucléole reparaît.

La cellule grossit, reprend ses dimensions primitives.

2 h. 10'. — Plus de modifications.

5e Essai : Chariot au 0.

Excitation de *3 h. 17'* à 3 h. 26' (9').

Cellule et noyau deviennent flous. Granulations s'amassent autour du noyau et dans un coin de la cellule.

La cellule se ratatine. Beaucoup de granulations autour du noyau. La cellule va vers le pôle positif.

3 h. 19'. — Le noyau se porte à la périphérie.

Cellule plus petite. Noyau plus gros.

3 h. 20' 30". — Granulations augmentent autour du noyau.

Noyau plus clair.

Cellule très petite. Noyau redevenu central.

3 h. 22'. — Le noyau repasse à la périphérie, puis revient vers le centre.

3 h. 23'. — Cellule et noyau à peine visibles.

3 h. 24'. — Le noyau passe à la périphérie. La cellule, redevenue très grosse, présente des pointes.

Les granulations se redissolvent sauf quelques très petits amas épars dans le corps cellulaire.

3 h. 26'. — Arrêt.

Noyau redevient plus gros, plus visible.

La cellule s'arrondit, se rapetisse, devient claire. Le noyau devient lui aussi clair. Un amas granuleux va se porter entre le noyau et la périphérie.

3 h. 29'. — Quelques granulations reparaissent dans le noyau qui reprend son aspect primitif.

3 h. 30'. — Plus de modifications.

6e Essai : Chariot au 0.

Excitation de *9 h. 36'* à 9 h. 54' (18'). — Le noyau et le corps cellulaire augmentent de volume. Le nucléole apparaît, des granulations s'amassent autour du noyau.

9 h. 37'. — La cellule devient plus petite. Le noyau est énorme. Le corps cellulaire se remplit de granulations, devient flou.

9 h. 38'.— La cellule s'arrondit, car ses angles s'émoussent.

9 h. 39'. — Le noyau est plus visible, car ses granulations sont régulièrement disséminées.

9 h. 40'. — Des amas granuleux se forment à la périphérie, puis se redissolvent sauf une partie de ceux qui entourent le noyau.

9 h. 41'. — Le corps cellulaire devient très foncé.

9 h. 42'. — Cellule plus claire avec amas granuleux à la périphérie.

9 h. 43' 30". — La cellule redevient très foncée ; amas granuleux disséminés un peu partout.

9 h. 45'. — La cellule se déforme, devient anguleuse.

9 h. 47'. — Des amas viennent en masse autour du noyau. La cellule devient très anguleuse.

9 h. 48' 30". — Les amas granuleux s'amassent tous en un point.

9 h. 49' 30". — Les amas granuleux remplissent de nouveau tout le corps cellulaire.

9 h. 50'. — Le corps cellulaire devient plus clair. Une pointe s'allonge et le noyau s'en approche.

9 h. 52'. — Cellule et noyau deviennent très foncés. Le noyau est presque périphérique.

9 h. 53'. — Cellule très petite, ratatinée.

9 h. 54'. — Arrêt du courant. Cellule et noyau deviennent plus clairs. Les pointes s'émoussent.

9 h. 59'. — Forme du début et plus de modifications.

7e Essai : Chariot au 0. Le courant passe de 9 h. 3' à 9 h. 24' (21').

9 h. 3'. — Les granulations s'éloignent du noyau. Le noyau grossit. Les granulations se rapprochent du noyau.

9 h. 4'. — Noyau plus noir. Le nucléole apparaît. Le noyau devient très gros. Les granulations se portent à la périphérie.

9 h. 6'. — La cellule devient plus claire.

9 h. 7'. — Les granulations s'amassent en un coin de la cellule. Cellule et noyau deviennent plus foncés et plus flous.

La cellule se ratatine. Les granulations s'amassent en deux points du noyaux.

9 h. 9'. — Le nucléole disparaît. Toute une moitié de la cellule est très noire et l'autre moitié très claire.

9 h. 14'. — Les granulations se redissolvent pour passer en un autre point de la cellule.

9 h. 12'. — Toute la cellule redevient claire. Le noyau grossit et redevient tout noir.

9 h. 13'. — Le nucléole reparaît.

9 h. 15'. — Cellule plus claire.

9 h. 17'. — Noyau très petit. Granulations à la périphérie.

9 h. 19'. — Le noyau est à la périphérie, plus gros, flou. Le nucléole a disparu. Gros amas granuleux en un point de la périphérie.

9 h. 21'. — Le nucléole reparaît. Les granulations se redissolvent dans le corps cellulaire qui devient uniformément foncé.

9 h. 23'. — Noyau très petit. Le noyau grossit. Nucléole invisible. Il n'y a plus de granulations que dans une pointe (de granulations amassées, s'entend).

9 h. 24'. — Noyau très gros.

Arrêt du courant.

Le nucléole reparaît. Le noyau, la cellule redeviennent plus clairs. La cellule présente quelques pointes. Le noyau devient plus petit, puis plus gros, enfin de nouveau plus petit.

9 h. 30'. — Etat antérieur. Plus de modifications.

8e Essai. : Chariot au 0.

Le courant passe de *1 h. 28'* à 1 h. 49' 30" (21'30").

Le noyau devient plus petit et s'approche de la base de la cellule; il s'entoure d'une zone claire.

1 h. 30'. — Le noyau devient plus foncé.

1 h. 30' 30". — Noyau plus clair, avec granulations à la périphérie du noyau. Quelques amas granuleux qui existaient dans le corps cellulaire se dissolvent. La cellule devient alors plus claire.

1 h. 33'. — Petites granulations dans le protoplasma, qui devient grenu.

1 h. 34'. — Le corps cellulaire devient plus clair. Noyau plus clair; les granulations y sont amassées en un coin. Une zone claire qui existait autour du noyau disparaît.

1 h. 36. — Les granulations du noyau deviennent centrales.

1 h. 36' 45". — Le corps cellulaire devient très foncé. La cellule est devenue très petite, elle est piriforme; le noyau devient central.

1 h. 37' 30". — De nombreux amas granuleux apparaissent dans le corps cellulaire. Le noyau devient très foncé.

1 h. 40'. — Cellule très petite, floue. Noyau très noir, puis clair. Les amas granuleux sont toujours très nombreux; ils entourent surtout le noyau. Noyau très central.

Le noyau se dirige de temps en temps vers la périphérie, puis revient au centre.

1 h. 45'. — Le noyau se rapproche de la pointe principale. La cellule redevient très petite.

1 h. 48'. — Noyau et cellule redeviennent très clairs. Formation de pointes granuleuses.

1 h. 49' 30". — Arrêt du courant.

La cellule reprend sa forme primitive, le noyau reprend sa place, tout redevient clair.

9e Essai : Chariot au 0.

Le courant passe de *2 h. 31'* à 2 h. 52' (21').

La cellule grossit.

2 h. 32'. — La cellule se ratatine. Le noyau s'entoure d'une zone claire. Un point de la périphérie de la cellule devient flou.

2 h. 34'. — Des amas granuleux se montrent à la périphérie.

2 h. 34' 30". — Cellule et noyau deviennent très foncés. Le nucléole apparaît.

2 h. 35'. — Le noyau devient périphérique.

2 h. 36' 30". — Noyau très clair. Cellule floue et très petite. Noyau toujours périphérique.

2 h. 39'. — La cellule devient très claire, se ratatine.

2 h. 39' 30". — Cellule foncée, floue. Noyau plus petit.

2 h. 40'. — Cellule piriforme. Noyau toujours périphérique.

2 h. 41'. — Cellule et noyau très flous. Amas granuleux autour du noyau qui devient très noir.

2 h. 43'. — Noyau très gros.

2 h. 45'. — Cellule très claire, plus grosse. Noyau énorme

occupé par deux gros amas granuleux. Le noyau est dans une des pointes de la cellule.

2 h. 47'. — Noyau et cellule deviennent très flous. Des amas granuleux périnucléaires qui s'étaient dissous reparaissent.

2 h. 49'. — La cellule est très foncée. Le noyau devient très noir, revient vers le centre.

2 h. 52'. — Arrêt du courant.

Les amas granuleux périnucléaires disparaissent. Le noyau devient plus gros, plus clair.

2 h. 55' — Plus d'amas granuleux. Cellule et noyau clairs.

2 h. 57'. — Plus de modifications.

10e Essai. — Chariot au 0.

Le courant passe de *5 h.* 27' à 5 h. 45' 35" (18' 35"). — Le nucléole qu'on ne voyait pas apparaît, puis disparaît.

Le noyau et le corps cellulaire augmentent de volume. Le noyau devient excentrique ainsi que le nucléole qui était apparu au milieu du noyau.

La cellule se ratatine.

Les granulations commencent à se porter à la périphérie.

Des granulations s'amassent aussi à la périphérie du noyau.

Le noyau tend à revenir au centre.

Le corps cellulaire redevient plus gros.

Le nucléole est moins apparent.

Les granulations s'entassent en partie dans un coin de la cellule.

Les granulations abandonnent la périphérie du noyau et affectent la disposition suivante. (Tableau III, fig. 9.)

La cellule devient très petite, se déforme, présente des pointes.

Les granulations s'éloignent du noyau.

5 h. 33' 45". — La cellule devient très floue, les granulations paraissent plus nombreuses dans le noyau.

Cellule très ratatinée devient piriforme, noyau très noir.

Le noyau change de place, devient excentrique.

5 h. 40'. — La cellule commence à redevenir plus claire; puis la cellule devient alternativement floue et claire.

Des amas de granulations se forment et se déforment, changent de place.

Le nucléole se montre et disparaît tout le temps.

La cellule, qui était devenue carrée, devient losangique, puis de nouveau piriforme.

5 h. 46' 35". — Arrêt du courant.

Le noyau se déplace aussitôt, devient plus central. La cellule se ratatine, reste claire, reprend sa forme et son aspect primitifs.

5 h. 48' 25". — Plus de modifications.

11e Essai : Chariot au 0.

Le courant passe de *5 h. 27'* à 5 h. 35' (8'). — La cellule grossit. Mouvements des granulations du noyau.

5 h. 28'. — Le noyau devient très gros. La cellule devient granuleuse, floue. Une zone claire entoure le noyau. En même temps, la cellule devient irrégulière, se ratatine.

5 h. 29'. — Le noyau se dirige vers la périphérie. Le nucléole apparaît et disparaît alternativement en raison des mouvements granuleux du noyau.

5 h. 32'. — Cellule et noyau deviennent flous.

5 h. 33'. — Noyau très noir. Corps cellulaire très rétracté. Quelques amas granuleux se forment.

5 h. 35'. — Arrêt du courant. La cellule devient plus grosse, plus ronde. Cellule et noyau deviennent plus clairs.

5 h. 39'. — Plus de modifications.

12e Essai : Chariot au 0. Le courant passe de *5 h. 59'* à 6 h. 11' (12').

5 h. 59. — Cellule et noyau grossissent. Noyau plus foncé. Nucléole moins visible. Des granulations s'amassent autour du noyau.

6 h. 1'. — Corps cellulaire beaucoup plus petit, plus flou, se détache moins nettement encore sur le fond. En certains points du noyau, on voit des granulations amassées.

6 h. 3'. Le corps cellulaire est très petit. Le noyau est devenu très clair.

6 h. 5'. — Noyau très flou avec de nouveau des amas granuleux. Le corps cellulaire devient plus gros, perd ses pointes. Gros amas granuleux à la périphérie du noyau formant comme une sorte de fuseau.

6 h. 9'. — Le noyau devient très flou, très granuleux. Des granulations viennent se joindre aux amas périnucléaires déjà existants de manière à rendre le corps cellulaire plus flou.

6 h. 10'. — Le noyau devient périphérique (à la base de la cellule).

6 h. 11. — Arrêt du courant.

La cellule et le noyau redeviennent plus gros. Le noyau redevient central et plus clair. Les amas en fuseau s'effacent.

6 h. 14'. — La cellule redevient plus petite, comme avant le passage du courant. Elle est aussi plus claire. Elle reprend son aspect primitif. Les granulations se dissolvent dans le noyau qui se représente très clair comme avant.

6 h. 15'. — Plus de modifications.

13e Essai : (Cellule cérébrale de grenouille) chariot au 0.

Le courant passe de *3 h. 39* à 3 h. 45' (6').

Noyau et cellule grossissent. Un amas granuleux qui est formé près du noyau s'en éloigne.

Le noyau devient plus foncé. La cellule s'aplatit.

3 h. 41'. — Corps cellulaire très noir, flou.

3 h. 42'. — Nombreux amas granuleux autour du noyau. Le noyau, qui était passé un moment à la périphérie, revient vers le centre du corps cellulaire.

3 h. 44'. — Cellule et noyau très flous. Noyau plus petit.

3 h. 45' — Arrêt du courant.

Le noyau redevient plus gros. Les amas granuleux se redissolvent peu à peu. La cellule redevient arrondie, reprend son aspect primitif.

3 h. 49'. — Plus de modifications.

Au cours de mes expériences, je n'ai jamais prolongé la durée de l'excitation électrique au delà de vingt-une minutes. Cette durée est déjà assez longue pour des éléments privés de leurs moyens nutritifs. Tout en concédant que, comme à la fin de l'expérience il y avait en somme près d'une heure que l'animal dont j'observais les éléments était mort, la cellule doive être considérée

comme ayant été beaucoup diminuée dans sa vitalité, je ne crois cependant pas m'être placé dans de trop mauvaises conditions. Dans toute recherche expérimentale, il y a toujours une partie factice, une partie de convention, et je crois pouvoir dire que celle qui peut fausser mes recherches a une valeur au moins moyenne. Je dois d'ailleurs dire, et cela rentre dans le cadre des petits moyens, des moyens élémentaires et indispensables à toute recherche expérimentale, que j'ai pris les précautions habituelles, et que lorsque je n'opérais pas par un temps de forte chaleur, la température du laboratoire était toujours très élevée et que je me servais d'une platine chauffante à eau adaptée au microscope. M. Maurel, au cours de ses recherches expérimentales sur les leucocytes, a employé des moyens semblables, qui lui ont permis de suivre l'évolution du leucocyte pendant plusieurs heures et souvent plus d'un jour.

Je ne saurais dire si dans tous les cas je suis arrivé à l'épuisement de la cellule, mais je ne crois pas que, dans les cas où j'observais encore à la fin de l'essai des modifications dans l'élément, la cellule ait été vraiment fatiguée. On remarquera que, dans le premier essai, le courant a été fermé pendant trente minutes et qu'à partir de ce moment-là on n'observa plus aucune modification dans la cellule. Ce sont là des conditions dont jamais de nouveau je n'ai tenté la réalisation, sauf, involontairement d'ailleurs, dans l'essai 4 où le courant passa pendant vingt minutes ; je le regrette aujourd'hui parce que si j'avais observé une concordance, j'aurai pu dire que la fatigue ou la mort surviennent entre la 21e et la 30e minute.

Avant de synthétiser ici le résultat de ces recherches, je dois dire qu'après une étude de plusieurs mois, dont les conditions étaient en quelque sorte présidées

par le doute provisoire de Descartes; au moment où je voulus rechercher la somme des faits accumulés avant moi, et préciser, perfectionner si possible ma méthode afin de publier mes résultats, je fus amené à me livrer à quelques recherches sur l'électro-physiologie. Ce que j'en retins fut que mes résultats étaient inutilisables, parce qu'ils étaient faussés par l'existence d'une force électro-motrice. « On ne peut toucher les tissus « avec des fils métalliques, d'où la nécessité d'électro- « des spéciales dites impolarisables, et dont l'emploi « est si nécessaire que *toute observation faite autrement « ne mérite même pas la lecture.* » (Weiss, *Technique d'électro-physiologie*).

Faisant alors table rase de tous mes essais antérieurs, je construisis des électrodes impolarisables. Deux godets en terre poreuse sont fixés sur un porte-objet en verre, à la distance d'une lamelle couvre-objet. Le courant est amené de la façon suivante : un tube de verre rempli d'une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100 est fermé, à une extrémité par un bouchon effilé à l'extérieur, bouchon constitué par de l'argile pétrie avec la solution saline; à l'autre extrémité par un bouchon de liège traversé par un fil conducteur, de telle manière que le fil s'arrête au milieu du tube et ne touche pas le bouchon d'argile.

Chacun des tubes de verre, représentant l'un le pôle +, l'autre le pôle —, repose par son bouchon argileux dans un godet en terre correspondant et rempli, pour les essais, de la solution de chlorure de sodium à 1 p. 100.

Un fragment de substance nerveuse, placé entre les deux godets, est écrasé sous un couvre-objet, de manière qu'un peu de substance vienne toucher le bord

de chacun des godets et, le courant étant alors fermé, l'observation peut commencer.

A partir du moment où j'ai employé des électrodes impolarisables, il m'a été impossible d'observer des modifications cellulaires avec le courant voltafaradique. J'ai cherché à améliorer les conditions, le manuel expérimental, le résultat a toujours été négatif.

C'est pourquoi j'ai abandonné ces essais et j'ai renoncé à en faire connaître les résultats. Je me suis demandé, à ce moment-là, quel pouvait bien être le mode opératoire employé par Hodge dans ses recherches de 1894; j'ai cherché à me procurer le *Journal of Morphology*, dans lequel ces recherches furent publiées, et, en France du moins, je n'ai pu le trouver. Jusqu'à plus ample informé, j'ai tout lieu de penser que lui aussi s'est servi d'électrodes polarisables.

Cependant, dans ces derniers temps, j'ai fini par me décider à utiliser ces essais, ne serait-ce qu'à titre de simple indication, de curiosité, pour ceux qui ne reculeront pas devant leur « lecture ». Et je me suis demandé ce qu'il y avait de plus artificiel dans un courant avec polarisation que dans un courant sans polarisation; le premier est simplement plus compliqué que l'autre, de même qu'entre une opération avec anesthésie et une opération sans anesthésie, il n'y a qu'une condition artificielle de plus. Nous sommes dans l'ignorance au sujet de la nature intime de l'électricité; peut-être même que dans le courant sans polarisation, il y a un agrégat complexe de phénomènes, phénomènes peut-être plus importants encore que le courant secondaire de polarisation. Si l'on voulait en somme pousser à ses limites le rigorisme scientifique, les recherches physiologiques faites avec les courants même sans polarisation, elles aussi, « ne mériteraient pas la lecture » et

devraient rentrer plutôt dans le cadre des recherches pathologiques que dans celui des recherches physiologiques.

Il y a une autre raison : je ne veux assimiler l'électrisation à aucun phénomène normal, j'intitule, sagement je crois, mon chapitre : « Influence du courant électrique sur la cellule nerveuse » et non « modifications de la cellule nerveuse au cours des divers états fonctionnels »; j'ajouterai même « influence du courant électrique avec polarisation... » pour charitablement éviter un travail de lecture inutile aux esprits prévenus. Si vraiment il est prouvé plus tard que la polarisation est un facteur nettement antiscientifique, du moins mon insuccès et mes vaines recherches antérieures pourront-ils éviter des essais infructueux aux travailleurs.

Pour le moment, appelant si l'on veut le phénomène électricité X, donnant à la condition polarisation une valeur au moins égale, j'irai jusqu'à dire que j'ai cherché l'influence déterminée par un phénomène X^2 et je ne chercherai pas à donner aux diverses modifications observées une valeur comparative absolue, c'est là l'essentiel.

Le premier fait observé est généralement l'augmentation de volume de la cellule et du noyau. L'aspect donné par cette augmentation de volume rappelle un peu celui d'un ballon d'enfant que l'on gonfle, elle porte sur tout le corps cellulaire. Bientôt après la cellule diminue de volume, l'élément passe ainsi par des alternatives de contraction et de rétraction. Lorsque l'expérience a duré plus de 15', c'est un stade de rétraction qui termine l'expérience, mais la cellule n'est pas épuisée pour cela, puisque sauf dans le premier essai où l'excitation a duré 30', lorsque le courant a été ouvert, la cellule a repris ses dimensions premières. D'ailleurs,

il est arrivé assez fréquemment qu'au moment où le courant était ouvert la cellule était augmentée de volume.

Les changements de volume du noyau sont eux aussi alternatifs, tantôt augmentation, tantôt diminution. Généralement, au début, l'augmentation de volume du noyau coïncide avec l'augmentation de volume de la cellule, mais ensuite les deux phénomènes n'offrent pas de concordance, bien que cependant il m'ait semblé qu'ils alternaient plutôt, l'augmentation de volume du noyau correspondant à une diminution de volume de la cellule. Les modifications sont assez difficiles à suivre en raison de leur rapidité, de la gêne qu'occasionne la nécessité d'écrire pendant l'observation et de regarder en somme presque à la fois : la préparation, le cahier de notes et l'instrument qui donne le temps. De telle sorte que lorsque l'œil est absorbé par la contemplation d'une partie de l'élément, il voit difficilement les autres parties. Lorsque le noyau diminue de volume, il laisse en dehors de lui une zone périphérique très claire comme s'il était contenu dans une membrane qui ne le suivrait pas dans ses mouvements. Il arrive même quelquefois que le noyau présente des mouvements d'expansion et de rétraction très rapides et beaucoup moins lents que ceux que j'ai eu le temps de noter.

Pour les mouvements de totalité, j'ai noté, dans quelques expériences, le déplacement constant de la cellule vers le pôle +, il s'agit là d'un phénomène dû au courant secondaire de polarisation, l'ensemble de la préparation étant ainsi poussé vers le pôle de nom contraire par les bulles de gaz qui se dégagent au niveau de la cathode. Le noyau au contraire présente des mouvements de translation, indifféremment d'une manière précoce ou d'une manière tardive. Ces mouvements consistent en un transport à la périphérie, quelquefois

tellement marqués que le noyau semblait vouloir sortir de la cellule, s'hernier, mais cela jamais au début de l'expérience, et toujours à la fin. Il arrive aussi assez fréquemment que, devenu périphérique, le noyau se mette à faire le tour du corps cellulaire. Le noyau redevient ensuite central, et il est habituel que ces mouvements de translation se bornent à cela sans présenter le recommencement qui se remarque pour les changements de volume.

J'ai noté des apparitions et des disparitions du nucléole, je ne les crois pas généralement dues à des mouvements, je les considère comme étant occasionnées par le passage des granulations, qui tantôt le masquent, tantôt le démasquent.

Vers la fin de l'essai, la cellule devient presque toujours irrégulière, elle change de forme et présente des prolongements, tout comme les leucocytes. Je n'ai vu rien de tel au niveau du noyau, sauf que parfois, lorsque devenu très petit, il était crénelé, ce qui me semble dû à son mouvement de rétraction.

J'ai noté, enfin, qu'à de certains moments la cellule ou le noyau deviennent flous, apparence due à des mouvements de haut en bas, car il me suffisait de faire légèrement varier la vis micrométrique pour obtenir de nouveau des figures nettes.

Les autres modifications que j'ai pu noter ont trait aux granulations; les granulations qui normalement sont disséminées dans toute l'étendue du corps cellulaire, se ramassent, s'agglomèrent, soit en amas distincts jetés çà et là dans la cellule, soit encore suivant certaines lignes C'est ainsi qu'elles s'amassent à la périphérie de la cellule ou autour du noyau auquel elles constituent une couronne. Cette agglomération vers la périphérie ou autour du noyau se fait progressivement,

de proche en proche. Si elles doivent devenir périphériques, par exemple, on voit autour du noyau se former une zone claire qui, de proche en proche, gagne les bords du corps cellulaire, et cette zone claire est bordée par une couronne granuleuse qui fonce de plus en plus, à mesure qu'elle se rapproche de la périphérie de la cellule. Il y a là quelque chose de comparable au phénomène de l'avalanche.

Quant aux amas granuleux, ils apparaissent en n'importe quel point de la cellule, changent de place, se désagrègent, se reforment; ils se disposent parfois suivant des lignes allant du noyau à la périphérie de la cellule, sans offrir aucune disposition commandée par le sens du courant. Quelquefois, enfin, la cellule prend une teinte très foncée, ce qui n'est pas dû, comme on pourrait le croire, à ce que, s'étant rétractée, les granulations, devant couvrir une surface plus petite, sont plus rapprochées. D'autres fois, la cellule apparaît très claire, les granulations sont très pâles, mais ne disparaissent pas.

On observe aussi des mouvements de granulations dans le noyau, mais ils sont difficiles à observer, et ce que l'on voit le mieux, c'est que ce noyau présente une teinte alternativement foncée et claire.

Ce sont là toutes les modifications que j'ai pu observer. Elles ne me paraissent pas avoir de relations entre elles, en ce sens qu'elles se suivent d'une façon très irrégulière, ce qui m'autorise à dire qu'elles ne se commandent pas. Le début de l'expérience seul est assez schématique : augmentation de volume de la cellule et du noyau, formation en couronne des granulations, puis ensuite changement de volume, mouvement de translation du noyau, variations des granulations présentant une progression, une marche absolument irrégulière.

Je répète que dans le premier essai, où le courant fut fermé pendant trente minutes, la cellule conserva ses modifications dernières ; elle était donc morte. Dans les essais suivants (sauf essai 4, 20'), au contraire, où l'excitation ne dura jamais plus de vingt-deux minutes après ouverture du courant, la cellule reprenait en quelques secondes son aspect primitif, c'est-à-dire celui qu'elle présentait avant le début de l'expérience : les amas granuleux se désagrégeaient, la cellule perdait l'aspect anguleux qu'elle prend à la fin de l'essai, le noyau redevenait central s'il était périphérique, et aucune modification n'apparaissait de nouveau. Je n'ai point essayé de voir si elle était encore excitable.

J'aurais voulu ainsi étudier toutes les conditions de ces phénomènes, voir les différences que peuvent leur imprimer divers corps toxiques, etc., etc. L'abandon où je laissai ces expériences à une époque m'en a empêché. Je me propose de faire plus tard cette étude.

Si je compare les résultats que personnellement j'ai obtenus à ceux consignés par les auteurs, je vois tout d'abord que la diminution de volume du corps cellulaire et la raréfaction des granulations *n'est pas toujours*, comme l'ont pensé Lugaro, Pugnat, un indice de la fatigue cellulaire, non plus que le ratatinement du noyau comme pour Mann, puisque après avoir observé ces modifications, j'ai vu que la cellule nerveuse en présentait encore d'autres aussi nettes et aussi rapides qu'avant. Je dis : n'est pas toujours, parce que si l'on peut dire que toute cellule fatiguée est petite et possède un noyau petit, mes faits montrent qu'il n'est pas permis de conclure : toute cellule diminuée de volume, à granulations raréfiées et à noyau ratatiné, est une cellule fatiguée. De plus, mes recherches montrent que l'excitation par le courant électrique détermine non des phénomènes

invariablement fixe, mais une suite de phénomènes, sans doute toujours les mêmes pour la cellule nerveuse, mais se succédant dans un ordre très irrégulier. De telle manière qu'au moment où par fatigue ou par mort la cellule devient incapable de fonctionner, elle peut peut-être présenter les aspects les plus divers, suivant le stade qu'elle montrait à l'instant où elle fut surprise.

Un fait intéressant est que, sauf les modifications de volume qui peuvent être et sont le plus souvent contemporaines de celles de la cellule, les autres variations nucléaires apparaissent toujours après celles de la cellule ; ce qui tend à démontrer une fois de plus l'importance de cet élément dans la vie cellulaire, son élévation certainement plus grande dans l'échelle biologique au point de vue des propriétés et des fonctions.

La possibilité pour la cellule de reprendre son aspect primitif me suggère aussi d'autres réflexions : le courant volta-faradique n'a point tué cet élément. On s'accorde à penser que toute modification pathologique au début, et celle qui permet à un élément de redevenir normal doit être considérée comme telle, est l'image exagérée des modifications fonctionnelles de l'élément qui les présente. J'incline donc à penser qu'en me servant comme excitant du courant volta-faradique j'ai déterminé au plus des modifications fonctionnelles exagérées et que les différentes modifications que m'a montré la cellule nerveuse dans le temps, comme dans l'espace, sont peut-être les mêmes que celles qu'elle présente au cours de la vie normale sous l'influence de ses excitants habituels.

CHAPITRE VIII

Modifications déterminées par les températures extrêmes

Ce qui a surtout attiré l'attention des chercheurs sur l'intérêt que présente l'étude des modifications imposées par les températures extrêmes à la cellule nerveuse, c'est la nécessité de dissocier, dans les pyréxies infectieuses ou toxiques, ce qui appartient à l'élévation extrême de la température et à l'action générale des poisons. En cette occurrence, il était naturellement difficile de s'adresser à l'homme, parce que chez lui, les deux actions marchant ordinairement de pair, les deux séries de phénomènes sont difficiles à scinder.

Déjà, dans le seul cas où l'action d'une température élevée paraissait être unique, les remarques de Vallin, de Kelsch, au sujet de la présentation à la tribune de l'Académie de médecine, des recherches de Laveran et Regnard sur la pathogénie de coup de chaleur (*Recherches expérimentales sur la pathogénie du coup de chaleur*, Académie de médecine, 27 novembre 1894, et séances suivantes de 1894 et 1895), ont montré que les causes doivent être considérées comme multiples et ont prouvé que la conclusion de ces auteurs : « La mort paraît être la conséquence d'une action directe excitante d'abord, puis paralysante de la chaleur sur le système nerveux », était trop exclusive. Lors même qu'il fût avéré qu'il y a action directe sur le système

nerveux, ce n'est pas action, mais actions qu'il faudrait dire.

En 1898, Goldscheider et Flatau ont institué une série de recherches (Normale und pathologische Anatomie der Nervenzellen, *Thérapeutische Monatshefte*, 1898) dont nous croyons utile de donner ici l'analyse :

Un lapin, présentant une température de 38°5, est placé dans le thermostat à 45°. Une demi-heure après, le lapin a 40°, 1 heure après 41°5, 1 h. 1/2 après 43°5, 2 heures après 44°5, 2 h. 1/2 après 44°7. L'animal, devenu « apathique » et somnolent, est guillotiné.

« Par la méthode de Nissl, modification totale des cel-
« lules de la corne antérieure de la moelle : dans
« aucune cellule, on ne peut retrouver trace de l'ordi-
« nation et de l'aspect normaux des corpuscules de
« Nissl. Déjà, à un moyen grossissement, on voit que les
« cellules sont augmentées de volume, d'un bleu mat,
« homogène, opaque. A l'immersion l'apparence est
« toujours homogène, on ne perçoit pas le contour an-
« guleux des granulations de Nissl. A travers le fond
« bleu mat, homogène, on voit briller quelques fines
« granulations et comme un réseau peu distinct. Çà et
« là on aperçoit des formations épaisses et tachetées
« qui représentent vraisemblablement le reste des gra-
« nulations de Nissl. Le corps cellulaire est plus pâle
« que normalement et toutes les cellules ont pris une
« coloration bleu de ciel. La plupart du temps, les
« points de la périphérie d'où partent les prolongements
« sont plus clairs que le reste de la cellule. Le noyau
« est ou non visible, coloré uniformément en bleu, avec
« de très fines granulations; il est mal délimité, il est
« souvent plus clair que le reste de la cellule. Le nu-
« cléole présente la plupart du temps un contour
« irrégulier et dentelé, il est fortement coloré. Les den-

« drites d'un bleu pâle et mat présentent du gonfle-
« ment, des varicosités ; on dirait que ces prolonge-
« ments ont une ombre, ce qui fait qu'ils couvrent une
« plus grande surface que normalement. Les fuseaux y
« font défaut et sont remplacés par une apparence légè-
« rement granuleuse. Çà et là seulement on peut voir
« dans les dendrites, une courte strie, qui représente
« un reste de fuseau. Etat finement granuleux du
« cylindre-axe. »

« Mêmes altérations dans les autres cellules de la
« moelle, des centres moteurs de la moelle allongée et
« du pont, avec cette différence que, dans ces noyaux,
« les cellules sont plus apparentes ».

Un second lapin, présentant 39°3, reste un quart d'heure dans le thermostat, arrive à 41°3 ; aucune altération cellulaire.

Troisième lapin : 39°2. Une demi-heure de thermostat : 41°5. Aucune altération.

Quatrième lapin : 38°8. Une heure de thermostat : 42°6. Cellules du groupe médian antérieur un peu claires, mais normales.

Cinquième lapin : 38°2. Une heure de thermostat, porté cette fois-là à 44°. Le lapin à la fin de l'essai avait 42°5. Aucune altération.

Sixième lapin : 38° ; 70' de thermostat : 43°3. L'animal présente des convulsions, de la dyspnée ; il pousse des cris et meurt. Mêmes altérations que chez le premier lapin.

Septième lapin : 38°5. 80' de thermostat, 44°. « Ani-
« mal complètement abattu. Respiration haletante, il
« est guillotiné. Mêmes altérations avec cette différence
« que : *a*/ les cellules sont plus claires, plus grosses,
« parfois monstrueuses ; *b*/ le contour des nucléoles est
« beaucoup plus irrégulier. »

Huitième lapin : 38°9. Thermostat porté à 42°. L'animal y demeure 3 h. 30', 41°7. « Il est guillotiné. Dans « presque toutes les cellules, état satisfaisant des gra- « nulations de Nissl. Un grand nombre de cellules « claires avec décoloration et effritement des granula- « tions à la périphérie des cellules. Dans les dendrites, « les fuseaux sont tantôt décolorés, tantôt absents. »

« *En résumé :* influence remarquable de la tempéra- « ture sur les cellules nerveuses, lorsque cette tempé- « rature dépasse 43°. Si, cependant, une température « de 41°7-42° dure longtemps (par exemple trois heu- « res), on constate les premiers signes d'une altération « à la périphérie de quelques cellules. »

Les auteurs prennent ensuite un lapin ayant 38°7, le décapitent et, 4' après la décollation, la moelle cervicale et le tronc sont placés dans le thermostat à 45° pendant 55'. La température du tronc prise dans l'anus était alors de 44°6. Une heure après le début, moelle lombaire et moelle cervicale étaient placées dans l'alcool à 96 p. 100 (pour le Nissl). « Dans les deux portions de la moelle, les cellules sont toutes normales, ce qui prouve que les altérations cellulaires sont l'expression d'un processus vital. »

Dixième lapin : 38°4. 95' de thermostat. 43°2. « Es- « soufflement rapide, animal épuisé. On le retire du « thermostat, il se remet peu à peu et est guillotiné « 25 h. 30' après. Au moyen grossissement, on recon- « naît dans beaucoup de cellules l'ordination normale « des granulations de Nissl. A l'immersion, peu de cel- « lules sont normales. Le plus grand nombre présente « des granulations encore disposées pêle-mêle, au « mépris de leur ordination normale ; une partie de ces « granulations est augmentée de volume, de telle sorte

« qu'il y a un véritable mélange de gros et de petits « grains. Les prolongements protoplasmiques sont gé- « néralement sains, mais leurs fuseaux sont pâles, irré- « guliers et à contours arrondis. »

« *Résumé.* — On voit par ce dernier essai que les « granulations de Nissl ont été en partie reconstituées et « réordonnées. »

Onzième lapin : 38°4. Reste 50' dans le thermostat. 43°2. L'animal est retiré et tué après 2 h. 50'.

« Légère altération des cellules dans le sens décrit « précédemment, mais pas avec la même intensité que « dans les essais *1* et *6*. On remarque un épaississement « du corps cellulaire et des dendrites; la cellule est « opaque, d'un bleu diffus avec de petits grains et un « reticulum ; sur le fond bleu on voit se détacher des « corps à contour arrondi, corps épais analogues à ceux « décrits précédemment : ce sont les corpuscules de « Nissl ; ces corps sont ici en plus grand nombre que « dans les essais *1* et *6*. »

« Aucun fuseau dans les dendrites, mais de nom- « breuses stries bleues dans toutes comme dans l'es- « sai 1. »

Douzième lapin : 38°4. 25' de thermostat. 43°3. L'animal est guillotiné 5 h. 1/2 après.

« On voit une grande partie des granulations de « Nissl et dans quelques-unes des altérations caracté- « ristiques. »

Treizième lapin : 38°5. 60' de thermostat. 43°4. Animal guillotiné 8 h. 1/2 après.

« Les cellules ne sont pas plus pâles que dans l'essai « précédent. Les granulations existent en grand nombre, « remplissent presque toutes les cellules, mais leur « contour est arrondi et leur ordination n'est typique « que dans quelques cellules. La substance intermé-

« diaire est très fortement colorée et contient de fines « granulations. » « La plupart des dendrites présentent « des fuseaux normaux, mais pour la plupart pâles et « flous. »

Quatorzième lapin : 38°6. 1 h. 5' de thermostat. 43°5. Animal guillotiné 68 heures après.

Aucune altération.

« *Résumé.* — Ces recherches ont porté sur cinq « lapins ayant survécu à l'augmentation de leur tempé- « rature : 2 h. 50', 5 h. 30', 8 h. 30', 25 h. 30', 68 h. »

« On remarque une gradation d'altérations telle que « si chez le premier lapin les cellules sont très modi- « fiées, chez le dernier elles sont redevenues normales. « Mais déjà chez le premier animal il y a un début de « *restitutio ad integrum*. Cette restitution n'était pas en- « core complète après 25 h. 30', mais elle l'était après « 68 heures. »

« Les corpuscules de Nissl n'ont aucune signification « pour la « viabilité » des cellules nerveuses.

« De même l'importance de ces granulations pour la « fonction cellulaire reste encore douteuse, car on doit « dire que les altérations les plus remarquables de la « cellule ne doivent pas toujours être regardées que « comme l'expression et le substratum d'un trouble « fonctionnel en évolution. L'animal empoisonné par « le malonnitril se remet en quelques minutes après « l'injection, tandis que les altérations cellulaires ne « cessent que progressivement. L'animal est donc « encore capable malgré ces altérations de pourvoir à « ses fonctions kynétiques. Or, il en est de même chez « l'animal surchauffé. »

« Ainsi donc les troubles fonctionnels d'une part, les « altérations cellulaires consécutives aux intoxications « d'autre part sont, jusqu'à un certain degré, des mani-

« festations indépendantes les unes des autres. Nous « devons par suite en déduire que les altérations fonc- « tionnelles sont dues à de plus fines altérations chi- « miques de l'atome, altérations vis-à-vis desquelles les « modifications structurales que nous avons aperçues « sont beaucoup trop grossières pour qu'il puisse y « avoir corrélation entre elles. »

« Les causes nocives pour la cellule nerveuse déter- « minent un trouble fonctionnel et, lorsque ces causes « ont une intensité suffisante, un trouble de nutrition. « Les troubles fonctionnels peuvent rapidement cesser, « alors que les troubles nutritifs ne peuvent cesser que « progressivement. Deux ordres de phénomènes repo- « sent ainsi sur une base commune : un trouble de la « vie cellulaire, mais se divisent pour marcher ensuite « séparément, indépendamment l'un de l'autre. A quel « point s'étend ce manque de parallélisme? De nouvelles « recherches nous éclaireront peut-être sur ce point. »

« Ces faits nous donnent des indications dont il faut « tenir le plus grand compte : s'il nous arrive, en « pathologie clinique, d'observer des altérations cellu- « laires, nous devons les regarder avec prudence et « craindre d'en tirer de fausses conclusions comme « celle-ci : les altérations structurales observées sont, « à coup sûr et toujours, à mettre en relation avec les « symptômes cliniques. »

« D'un autre côté, nous devons attirer l'attention sur « ce fait, que nous sommes en mesure de provoquer « diverses altérations d'une certaine espèce de cellules « (cellules motrices), altérations qui, dans leur forme « particulière, sont déterminées par la spécificité du « processus nocif. Ce point de vue est peut-être de « nature à nous ouvrir des horizons nouveaux sur la « question de savoir quelles sont les relations qui exis-

« tent entre les troubles purement fonctionnels et les « altérations structurales. »

Enfin, dans l'abaissement de température, Goldscheider et Flatau n'ont remarqué aucune altération, cet abaissement est sans influence remarquable sur les cellules motrices antérieures de la moelle.

En vue de rechercher si l'élévation artificielle de la température conduit aux mêmes altérations cellulaires, Moxter (Ueber Ganglienzellen Veränderungen bei künstlicher Steigerung Eigenwärme. *Fortsch. der Medicin.*, 1898, n° 4) a institué les expériences suivantes : ces expériences nous allons les relater à titre de simple indication, parce qu'elles ne sont, en aucune façon, comparables à celles de Goldscheider et Flatau et qu'elles sont, en réalité, beaucoup trop artificielles.

Chez neuf lapins, d'après la méthode d'Aronsohn et Sachs, on pratique la piqûre du centre thermique après trépanation faite sous narcose à l'éther. Pour répéter la piqûre du centre chez les animaux déjà trépanés, on ne répète pas l'éthérisation. Aussitôt après l'anesthésie par l'éther, la température s'abaisse de 1°-1°5 pour redevenir normale trois ou quatre heures après et ne plus varier.

1er lapin. — Deux heures après la piqûre, 40°8.

Dans les 37 heures suivantes, température maxima 41°, minima 40°2.

60 heures après le début de l'hyperthermie, on répète la piqûre. 1 h. 45' après, le lapin avait 41°3 ; pendant les 22 h. 45' suivantes : température maxima 41°5, minima 40°5. L'animal était faible et amaigri, il mourut deux heures après.

Dans la corne antérieure du renflement cervical de la moelle, les cellules ont un contour anguleux, sont fortement colorées ; de leurs bords pâles et dégradés par-

tent des dentrites nettement dessinées. Certaines cellules possèdent des granulations normales, chez d'autres, le corps cellulaire est rempli de fines granulations plus ou moins denses, ce qui détermine dans les cellules des différences de coloration. Certaines dendrites n'ont plus de fuseaux, mais de fines granulations, et sont çà et là légèrement variqueuses.

Dans d'autres cellules, on rencontre des amas granuleux. Tous les nucléoles sont anguleux Le noyau se voit rarement.

Chez les huit autres animaux, l'auteur ne parvient pas à maintenir la haute température pendant un temps suffisamment long, car les altérations des cellules de la corne antérieure n'ont été rencontrées qu'après 22 h. 30' d'une température de 40°5 à 41°5.

Avec une température oscillant pendant plusieurs jours entre 38°-41°3, il ne trouve aucune modification de ces cellules. Vingt-trois heures de 39°2-40°7 n'amènent non plus aucune altération.

En somme, les expériences de Moxter, au point de vue qui nous regarde, sont à la fois insuffisantes et inutiles. Insuffisantes parce que le système nerveux n'a été fixé que trop longtemps après le début de l'expérience, inutiles parce qu'il n'est nullement prouvé que la piqûre du centre thermique soit assimilable aux conditions beaucoup plus normales dans lesquelles opérèrent Goldscheider et Flatau. Les piqûres répétées n'avaient certainement plus, au point de vue expérimental, la valeur de simples piqûres, mais bien plutôt celle d'un véritable traumatisme des centres nerveux; traumatisme d'autant plus certain qu'il s'augmentait d'une trépanation, et que sans paraître trop rigoureux on peut dire que 62 heures après une telle opération, même

chez le lapin, la réaction organique ne nous paraît pas devoir être regardée comme terminée.

Les conditions compliquées de ses expériences les rendent donc totalement inutilisables.

Pour comparaison avec leurs recherches expérimentales, Goldscheider et Flatau se sont adressés à la clinique : un enfant de 9 ans meurt de tétanos sept jours après l'invasion des premiers symptômes. La température dépassa à peine 38° sauf le dernier soir où elle atteignit 39°9.

Douze heures après la mort, autopsie et prise de la moelle ; ils trouvèrent là les mêmes altérations que chez leurs animaux surchauffés et cela dans toute la hauteur de la moelle et dans tous les groupements cellulaires. Les auteurs voient la raison de cette coïncidence dans ce fait qu'au dernier jour le petit malade présenta 39°9. Si cette raison est vraie, il faut remarquer que ce fut là la température du soir, que le patient mourut dans la nuit et que peu avant la mort la température fut certainement beaucoup plus élevée, car je trouve 39°9 bien insuffisant. Les auteurs ont vu précédemment que pour le lapin, il faut arriver à 43° ; mais d'ailleurs ils ne donnent pas le cas comme absolument probant et cela avec juste raison. Il faut noter en plus que le malade avait reçu de la morphine et du chloral.

Dans un deuxième cas, une fillette de 4 ans meurt à Moabit quatre jours après l'invasion des premiers symptômes d'une scarlatine. La température des douze dernières heures fut de 40°9, 40°5, 40°8. Grâce à l'autorisation des parents, la moelle put être prélevée 1 h. 1/2 après la mort

« Dans la moelle cervicale à un faible grossissement « (obj. A, oc 2), on peut déjà voir que les cellules de la « corne antérieure sont augmentées de volume, colo-

« rées en bleu pâle comme les cellules normales, avec « état ponctué et chagriné du protoplasma qui se montre « homogène. Noyau clair, assez gros, les prolonge- « ments cellulaires sont épaissis. »

« A l'immersion, aucune cellule normale. Le contour « de la plupart est arrondi. Presque toutes les cellules « ont perdu toute trace de granulations de Nissl. Çà et « là, sur le fond bleu pâle du protoplasma, quelques « grains ronds, petits, opaques, sans aucune ordination « régulière, et dans lesquels il faut voir un reste des « granulations de Nissl. Noyau gros, pâle, quelquefois « décoloré, mais séparé de la cellule par une zone fai- « blement teintée en bleu. Nucléole d'une grosseur « presque normale, d'un bleu intense, pas tout à fait « uniformément coloré, un peu chagriné, en partie an- « guleux, situé à la périphérie du noyau. »

« Un petit nombre de cellules présente d'autres alté- « rations : noyau très petit, arrondi, granulations de « Nissl irrégulières, séparées par de grands intervalles ; « la périphérie de la cellule commence à être légère- « ment plus claire et homogène ; prolongements proto- « plasmiques épaissis ; on voit encore parfois, sur un « côté du noyau, des granulations de Nissl qui repa- « raissent en forme de coin pendant que le reste de la « cellule ne permet plus d'en voir. »

« On remarque aussi des cellules où n'existe « aucune trace de granulations et où le noyau, très « pâle, est périphérique. »

« Mêmes altérations dans la moelle lombaire. »

« Il faut retenir que ces modifications sont les « mêmes que celles que nous avons pu constater avec « l'hyperthermie expérimentale. »

Ces faits ont été confirmés par Lugaro, par Brasch, par Marinesco (*Archiv. für Physiologie*, 1899) chez des

individus ayant succombé avec une hyperthermie de 41°-42°.

Marinesco (*Revue neurologique*, 1899, n° 2) a observé une dissolution à peu près complète de la substance chromatique, de la colorabilité des prolongements et du cylindre-axe, ainsi que du noyau.

A. Rispal (Congrès français de Médecine interne, Montpellier, 1898), chez un homme mort de tétanos au sixième jour, avec une température de +40°, a vu une transformation hyaline du protoplasma, avec déformation et refoulement du noyau à la périphérie.

Marinesco regarde les lésions cellulaires dans l'hyperthermie comme dues à des désordres nutritifs et non à des facteurs adjuvants, comme des intoxications secondaires; F. Mott soutient une opinion identique.

Déjerine a noté (Sur la chromatolyse de la cellule nerveuse au cours des infections avec hyperthermie, *Société de Biologie*, 27 juillet 1897) les mêmes altérations que Goldscheider et Flatau dans un cas de pneumonie avec température très élevée.

Mais, en somme, la pathologie humaine n'est susceptible de rendre aucun service pour l'étude des altérations cellulaires au cours de l'hyperthermie en raison de la présence extrêmement gênante du facteur infection ou intoxication.

En premier lieu, dans les conditions expérimentales, je me demande jusqu'à quel point les phénomènes cliniques sont l'expression de troubles fonctionnels des centres nerveux. Dans une série de recherches destinées à préciser les températures extrêmes compatibles avec la vie des poissons et des batraciens, M. Maurel et moi (Maurel et Lagriffe, *Soc. de biologie*, 1899-1900. *Bulletin de la Société d'histoire naturelle de Toulouse*, novembre-décembre, 1899) avons

observé une série de phénomènes qui sembleraient devoir être mis sur le compte du système nerveux que, pour ma part, je ne crois pas devoir incriminer entièrement. Il s'agissait d'une agitation croissante touchant au délire. Nous avons même dit qu'il y avait du délire parce que l'animal dans son agitation inquiète allait jusqu'à se précipiter sans connaître alors d'obstacles, mordait où il pouvait et finissait même par se blesser. Il est bien possible que les centres nerveux aient été là pour quelque chose, mais je ne pense pas qu'ils aient tout commandé et j'estime que les excitations périphériques en avaient leur bonne part. Cela serait encore plus exact si vraiment, comme Goldscheider et Flatau l'ont observé, l'hypothermie extrême ne déterminait aucune altération cellulaire, parce qu'au cours de nos recherches, M. Maurel et moi avons observé exactement les mêmes phénomènes, agitation et délire compris, aussi bien avec les températures très basses qu'avec les températures très élevées.

Juliusburger et Meyer (Influence des processus fébriles sur les cellules nerveuses. *Berliner Klinische Wochenschrift*, n° 31, 1898) n'estiment pas que les cellules nerveuses présentent des altérations spéciales dans les cas fébriles. Je ne sais s'il faut aller si loin, mais il est évidemment prudent de regarder les cas fébriles comme des cas trop complexes et, pour ma part, je ne retiendrai de ce chapitre que les très intéressantes recherches expérimentales de Goldscheider et Flatau.

Elles nous montrent, en résumé, la progression suivante dans les altérations : une désagrégation des fuseaux dans les prolongements, puis une désordination, un gonflement suivi d'une transformation en fins grains des corpuscules de Nissl à la périphérie

d'abord, dans toute l'étendue de la cellule ensuite : enfin de la chromatolyse c'est-à-dire une disparition des granulations, accompagnée d'une augmentation de volume du corps cellulaire. En même temps, les dendrites présentent du gonflement, des varicosités ; le noyau, granuleux, a des contours indécis, le nucléole est irrégulier. A partir de ce moment, si la cause nocive persiste, l'élément est frappé de mort : protoplasma homogène (transformation hyaline), noyau périphérique ; si elle cesse, il y a *restitutio ad integrum* : les corpuscules de Nissl reparaissent, sans ordre, deviennent très gros, les fuseaux reparaissent dans les dendrites, il y a de nouveau ordination normale des corps de Nissl.

CHAPITRE IX

Lésions secondaires de la cellule nerveuse

On donne la qualification de secondaires aux lésions qui apparaissent dans la cellule nerveuse consécutivement à une altération d'un ou de plusieurs de ses prolongements. Par cette expression évidemment impropre, mais commode, les auteurs ont voulu marquer qu'il ne s'agissait point là de la conséquence d'une action directement et primitivement dirigée contre le corps lui-même du neurone, mais que sans être directement intéressé l'élément présentait secondairement des altérations, secondairement à une lésion de ses prolongements contre lesquels, seuls, la cause trouvée était primitivement dirigée.

Les travaux faits sur les lésions secondaires de la cellule nerveuse sont en nombre considérable, je n'entreprendrai donc point de les résumer tous ici ; cette pléthore de travaux sur la question fait que ce sont ces lésions de la cellule nerveuse qui sont les mieux connues.

Nissl, après la section périphérique du nerf facial, observe au bout de 24 heures déjà un effritement et une raréfaction des corpuscules de Nissl des cellules du noyau du facial, lésions qui atteignirent leur maximum d'intensité du 8e au 15e jour.

Flatau fait les mêmes constatations, à la suite de la

section de l'oculo-moteur chez le chat et cela 3-12 jours après l'opération. Le même auteur, dans des cas d'amputation chez l'homme, après quelques semaines ou quelques mois, observait d'évidentes altérations dans les cellules motrices de la corne antérieure de la moelle.

Celui qui a apporté la plus importante contribution à cette étude des altérations secondaires est sans contredit Marinesco. Cet auteur a consigné ses études dans le *Bulletin de la Société de Biologie* à partir de 1896, dans la *Presse Médicale* en 1897-98-99 et dans un important rapport présenté au Congrès international de médecine tenu à Moscou en 1897 : *Pathologie de la cellule nerveuse.*

En 1896, M. Marinesco montrait (Des lésions primitives et des lésions secondaires de la cellule nerveuse. *Bulletin de la Société de biologie*, 25 février 1896, p. 106), que quelques jours après la section d'un nerf on observe de la chromatolyse au niveau de la colline cylindraxile, que cette chromatolyse gagne peu à peu tout le corps cellulaire et repousse le noyau, intact, à la périphérie ; plus tard la chromatolyse gagne les prolongements protoplasmiques. Les altérations du kinétoplasma sont réparables, et la réparation commence en même temps que le travail de régénération des fibres nerveuses coupées. Lorsque aux altérations du kinétoplasma fait suite une altération du trophoplasma, on voit se produire de l'atrophie et de la dégénérescence du cylindre-axe, et la lésion est irréparable. Par conséquent, si la disparition du kinétoplasma est consécutive à la section nerveuse, en revanche les lésions du bout central sont dues aux lésions secondaires du trophoplasma de la cellule nerveuse.

Ces faits ont amené M. Marinesco à diviser toutes les modifications cellulaires en plusieurs phases : une

phase de réaction à laquelle fait suite, soit une phase de réparation, soit une phase de dégénérescence, le dilemne étant présidé par l'état du trophoplasma.

Les phénomènes décrits pour la phase de réaction sont un fait acquis à la science aujourd'hui ; si M. Marinesco lui-même, dans un cas de névrite ascendante (Contribution à l'étude de la névrite ascendante. *Presse médicale,* 1898, 23 novembre, n° 96 p. 308), a signalé dans la moelle, près des grands foyers vasculaires, des cellules tuméfiées et allongées à chromatolyse centrale, à noyau très déformé, il ne faut pas voir là, même une exception à une règle très générale, car le processus ayant déterminé la névrite pourrait bien avoir frappé les centres eux-mêmes.

La phase de réparation débute à l'instant précis où la réunion de deux bouts sectionnés commence à se faire : elle se caractérise essentiellement par une coloration foncée et une hypertrophie du corps cellulaire. Les éléments chromatophiles augmentent de volume, ils forment des filaments assez longs, fortement colorés : cette néo-formation des éléments chromatophiles commence presque toujours autour du noyau, c'est-à-dire au point où la chromatolyse s'est terminée en dernier lieu ; mais cette néo-formation ne se fait uniformément ni dans la cellule elle-même, ni dans les diverses, cellules d'un même groupe, d'un même noyau.

La réparation affecte les mêmes allures au niveau des prolongements protoplasmiques où apparaissent de nombreux fuseaux chromatiques.

Au 46e jour, un peu d'ordre apparaît dans l'ordination des granulations qui, en même temps, commencent à reprendre leur volume normal. Quant à l'hypertrophie de la cellule, elle continue, atteint son maximum

au 90e jour et vers le 100e la cellule tend à reprendre son volume normal.

Au 111e jour, la réparation de la section est complète, à un moment où par conséquent la cellule reprend son volume normal.

Nissl et Marinesco ont montré que la réaction cellulaire est d'autant plus rapide que la section nerveuse a porté plus près du corps du neurone. La réparation cellulaire marche aussi absolument de pair avec la réparation des deux extrémités de section.

Ces faits ont amené Marinesco à considérer l'état pyknomorphe comme étant la caractéristique du travail cellulaire.

Dans certains cas de névrite toxique ou infectieuse, Marinesco (1895-1896), Ballet et Duthil (1895) ont trouvé des lésions analogues à celles précédemment décrites dans les cellules de la corne antérieure de la moelle.

D'autres auteurs comme Soukharoff (1896), Déjerine et Thomas (1897) ont vu que ces lésions faisaient défaut, mais cela ne va pas à l'encontre des faits de Nissl, Lugaro, Marinesco, car dans les cas dont il s'agit la névrite était en voie d'amélioration ou même de guérison.

Ballet et Faure (1899), Dotto et Pusateri (1897), Marinesco (1899) ont observé, après section des fibres de la voie motrice centrale, la chromatolyse, puis la destruction des grandes cellules pyramidales de l'écorce.

Une discussion est depuis longtemps engagée entre MM. van Gehuchten et Marinesco, au sujet de ces phénomènes cellulaires. M. Marinesco affirme que, qu'il s'agisse d'un nerf spinal ou d'un nerf cranien, les phénomènes cellulaires sont les mêmes. Pour M. van Gehuchten, au contraire (Les phènomènes de réparation dans les centres nerveux après la section des nerfs périphériques, *Presse médicale*, 4 janvier 1899, n° 1, p. 3),

la section d'un nerf spinal n'est pas toujours suffisante pour entraîner la chromatolyse des cellules correspondantes de la moelle, contrairement à ce qui se passe pour un nerf moteur cranien. M. van Gehuchten pense aussi que la soudure des deux bouts est sans effet sur les phénomènes de réparation cellulaire, elle n'agit qu'ultérieurement, lorsque les cellules sont revenues à leur état normal. A ce moment, s'il y a eu soudure, l'état normal persiste, sinon les cellules s'atrophient et disparaissent.

Sans vouloir prendre part dans le débat et tout en considérant que la description de M. Marinesco a été rendue volontairement schématique, il nous paraît extraordinaire que la cellule de la corne antérieure ait des réactions différentes de celles de la cellule du noyau moteur du nerf cranien, ces cellules étant semblables, ayant la même origine et, on peut le dire au point de vue ontogénique, la même fonction.

Il ne s'agit, jusqu'ici, que des nerfs moteurs. Pour les nerfs sensitifs, Lugaro a conclu de ses expériences de 1896 (Sulle alterazioni delle cellule nervose dei gangli spinali, *Rivista di patol. nerv. e ment.* 1896, n° 2-8) : après attrition de leurs rameaux périphériques, les cellules subissent des altérations et peuvent même périr ; mais après une lésion de leurs prolongements centraux, elles ne sont le siège d'aucune altération, à condition, toutefois, que cette lésion des prolongements centraux ne dure pas trop longtemps.

Van Gehuchten et Nelis (*La cellule*, 1898) ont montré que la section du prolongement périphérique entraîne dans les cellules correspondantes des ganglions cérébro-spinaux les mêmes modifications que celles observées au niveau des cellules motrices. Ces modifications seraient même plus précoces pour Cassirer, mais la

phase de réaction serait toujours suivie de destruction cellulaire, au contraire de ce que pense Marinesco. Quant à la section du prolongement central, elle n'est suivie, pour van Gehuchten et Nelis aussi, d'aucune modification cellulaire.

Mehring, dans le laboratoire de Darkschewitsch (Ueber die sogenannte retrograde Degeneration der peripherischen Nervenfaser, *Medicinische Uebersicht*, 1897), a observé, après section du sciatique chez le cobaye, peu de temps après l'opération, une atrophie remarquable des cellules des ganglions spinaux correspondants.

R. Flemming (The Effect of « ascending degeneration » on the nerve cells of the Ganglia, *The Edimburgh medical Journal*, 1897, march.), chez le chien et le lapin, a vu, après avoir lésé le nerf sciatique, dans les cellules des ganglions spinaux correspondants, de remarquables modifications de volume. Les altérations débutèrent au 4e jour après l'opération et furent complètes au 7e jour. La première modification consiste en une diminution de volume du noyau, souvent aussi le nucléole diminue de volume, le noyau peut devenir excentrique. Les corpuscules de Nissl présentent diverses altérations dans leur forme, leur groupement ; dans tous les cas, on constate de la chromatolyse.

CHAPITRE X

Lésions de nutrition.

> Il faut aller jusqu'à la trame de la substance vivante, en tant qu'elle s'entretient par la nutrition..... Cette substance vivante a des besoins, s'ils ne sont pas satisfaits, elle périt, soit comme individu, soit comme espèce (Littré, *Revue de philosophie positive*, janvier 1870).

« Dans certaines parties de nos connaissances sur la « nutrition, les lacunes sont si nombreuses qu'il ne « reste plus que des faits épars et sans lien logique « entre eux. Il y a là, certes, aux progrès de la médecine « un sérieux obstacle. Mais ce qui est peut-être plus « grave encore, c'est que cet obstacle ne soit pas en « général plus vivement senti ; ce qui frappe, c'est la « quiétude avec laquelle, dans l'explication de tant « de phénomènes morbides, on passe par-dessus ces « insuffisances et ces lacunes, alors qu'elles impli- « quent si souvent pour ceux qui veulent aller au « fond des choses, un obstacle presque absolu à toute « explication sérieuse. » (E. Lambling, de Lille. Notions générales sur la nutrition à l'état normal. *Traité de pathologie générale de Bouchard*. Tome III, 1re partie, p. 2, Masson, Paris, 1900.)

Et c'est parce que, comme Lambling, nous estimons que la nutrition constitue le premier acte vital et l'in-

suffisance de la nutrition le premier acte morbide, que, dans ces recherches et cette étude sur les modalités pathologiques de la cellule nerveuse, nous débutons par l'examen des modifications déterminées par l'anémie.

Nous donnons, cela va de soi, au terme anémie son sens le plus littéral de diminution dans la quantité du sang, occasionnée par la cause la plus naturelle, l'hémorrhagie. Nous croyons inutile d'entrer dans de grands développements, pour justifier l'opinion qui nous fait regarder l'anémie expérimentale comme le seul procédé pratique pour déterminer des troubles élémentaires de la nutrition dans les cellules et principalement dans les cellules nerveuses.

Le procédé précédemment employé par d'autres auteurs comme Goldscheider et Flatau, Lugaro, pour étudier les modifications nutritives et qui consiste à déterminer l'inanition chez les animaux, nous paraît être un procédé beaucoup trop indirect pour arriver au but que nous nous proposons. L'inanition au moment où elle devient susceptible de déterminer des lésions nerveuses doit certainement s'augmenter d'autres facteurs susceptibles de changer les conditions du problème en le compliquant.

Les premières recherches sur l'inanition ont été instituées par Coen et par Monti.

Coen nota simplement de l'atrophie des cellules de l'écorce cérébrale.

Monti, employant la méthode de Golgi, observa de l'atrophie variqueuse des dendrites et des altérations du corps cellulaire. D'après cet auteur, les lésions aboutiraient à une dégénération du cylindre-axe.

Ultérieurement, Schaffer institua deux séries d'expériences : la première série comprenait des animaux subissant l'inanition incomplète, sans privation d'eau ; la

deuxième série, des animaux subissant l'inanition complète.

a) Dans l'inanition incomplète : altérations commençantes des cellules de la corne antérieure et caractérisées par un fin effritement des grains chromatiques. Les corpuscules de Nissl ont conservé leur forme générale, mais les petits grains qui les composent sont fendillés.

b) Dans l'inanition complète : altérations profondes caractérisées par de la chromatolyse à début périnucléaire, avec vacuolisation à la périphérie du corps cellulaire et coloration intense du noyau.

Les recherches faites ultérieurement par Jacobsohn (Ueber das Aussehen der motorischen Zellen in Vorderhorn des Rückenmarks nach Ruhe und Hunger. *Neurolog. Centralblatt*, 1897, n° 9) n'ont point confirmé celles de Schaffer. Les recherches de Jacobsohn avaient pour but de comparer les cellules nerveuses par la méthode de Nissl pendant le repos et pendant l'inanition. Pour le repos, il étudia le hérisson pendant l'hibernation, et fit jeûner des lapins pendant 7-10 jours. La température de ces derniers descendit de 39° à 35°-32°, ils ne présentèrent aucun symptôme clinique et furent tués peu avant leur mort naturelle. Jacobsohn ne trouva chez eux aucune lésion cellulaire dans la corne antérieure de la moelle. Les résultats furent aussi les mêmes chez les hérissons en hibernation.

Et l'auteur concluait : dans l'inanition, les cellules nerveuses reçoivent suffisamment de matériaux nutritifs, ou bien les altérations sont d'une nature si délicate que la coloration de Nissl ne peut les déceler.

Lugaro et Chiozzi, chez quatre chiens jeûnant 31-60 jours et deux lapins jeûnant 12-13 jours, ont trouvé les cellules motrices de la corne antérieure de la moelle

intactes. Sauf cependant chez l'un des chiens qui mourut spontanément au 62e jour et dont les cellules montrèrent un contour indécis.

Les cellules de cordon de la moelle des chiens qui jeûnèrent pendant 62-66 jours présentèrent une coloration diffuse et opaque et souvent une chromatolyse diffuse avec état ridé, coloration intense et diffuse du noyau. Lugaro et Chiozzi trouvèrent aussi des lésions dans les cellules des ganglions spinaux de chiens ayant jeûné pendant 42-62-66 jours : nette chromatolyse périphérique (effritement des corpuscules de Nissl) avec substance intermédiaire et fondamentale intacte (hématoxyline de Delafield). Chez un lapin dans un certain nombre de cellules, coloration pâle et état pulvérulent du kinétoplasma, çà et là des vacuoles à la périphérie du corps cellulaire. Chez l'autre lapin, ces altérations cellulaires étaient peu marquées.

Dans l'écorce cérébrale des animaux ayant jeûné pendant un long temps, ils remarquèrent du gonflement et de la chromatolyse, particulièrement dans les petites et les moyennes cellules, état fortement ridé et coloration intense du noyau.

Lugaro et Chiozzi en concluent qu'au cours de l'inanition les cellules nerveuses peuvent demeurer longtemps intactes et que si éventuellement elles peuvent présenter des altérations, ces altérations sont légères et réparables. Dans un stade avancé (avant la mort), on remarque de profondes altérations.

Il semble établi que déjà la moelle et l'encéphale sont parmi les organes ceux qui perdent le moins au cours de l'inanition ; le chiffre indiqué par Voit et par R. Lépine, 3,2, place ces organes tout juste avant le cœur qui vient le dernier. En deuxième lieu, grâce à l'autophagisme, les conditions alimentaires des animaux les

plus fréquemment employés dans les laboratoires, le lapin et le cobaye, sont complètement ou peuvent être considérées comme complètement changées. L'inanition diminue ensuite la résistance de l'organisme aux causes nocives et principalement aux invasions microbiennes. D'ailleurs et pour terminer, les fonctions du système nerveux sont cliniquement les moins atteintes au cours de l'inanition, et ce que nous appelons le délire d'inanition en psychiâtrie est presque, pour ne pas dire toujours, dû bien plutôt à la mauvaise qualité qu'à un défaut de quantité. Lorsque l'apport nutritif devient insuffisant, il est probable qu'une véritable économie est mise en œuvre dans l'organisme, que certaines parties sont naturellement invitées à se sacrifier pour d'autres, et c'est là un point sur lequel les études de pathologie générale n'ont pu encore nous fixer.

Au cours des hémorragies, nous savons, au contraire, combien sont précoces les réactions morbides du système nerveux. Les vertiges, les bourdonnements d'oreilles, les éblouissements, les convulsions, la syncope sont déjà l'indice de la part importante que prennent, aux troubles fonctionnels, et la circulation cérébrale, et les régions motrices du système nerveux. Le subdélire est immédiatement fréquent; on note très souvent chez les personnes qui, après une grosse hémorragie, ont pu être rappelées à la vie dans le moment qui précède la syncope finale, une véritable décharge des souvenirs enregistrés par les cellules, qui fait que, grâce à une mémoire rendue plus exquise, le malade ou le patient voit se dérouler devant lui une grosse partie de la vie anciennement vécue. Enfin, un certain nombre de psychoses post-opératoires, de courte durée, à forme presque exclusivement dépressive, sans systématisation nette, sauf, parfois, un vague délire de persécution,

paraissent nettement reconnaître pour cause les pertes sanguines abondantes au cours de l'opération.

Voilà les raisons qui ont fait que j'ai préféré, pour étudier les troubles déterminés par une nutrition insuffisante, provoquer l'anémie expérimentale plutôt que l'inanition alimentaire.

Pour déterminer cette anémie expérimentale, Sarbo, Marinesco, Ballet et Duthil, Juliusberger, Rothmann, Righetti ont pratiqué la ligature de l'aorte abdominale ; ce procédé ne me satisfait point. Comme l'inanition, il change les conditions du problème en le compliquant, car si cette ligature empêche l'apport nutritif, en supprimant le courant circulatoire dans certaines régions, elle empêche ou gêne l'évacuation des produits de la dénutrition cellulaire et elle complique l'inanition d'une auto-intoxication cellulaire.

La méthode employée par M. H. Lamy : anémie localisée de la moelle à l'aide d'embolies expérimentales par injection intravasculaire de poudre de lycopode est passible des mêmes reproches.

Aussi, pour me rapprocher le plus possible des conditions ordinaires de la pathologie, j'ai cru devoir opérer de la façon suivante :

Deux lapins subissent pendant six jours une saignée de vingt centimètres cubes par la veine jugulaire droite; ils présentent pendant les trois premiers jours un certain degré d'excitation, puis pendant les trois derniers jours une asthénie considérable, avec perte énorme de poids, anhélation, refroidissement, ils continuent néanmoins de s'alimenter; le soir du sixième jour, nous sectionnons complètement la jugulaire, et dès que les mouvements respiratoires ont disparu nous recueillons le cerveau et la moelle, que nous traitons par la méthode de Nissl.

Deux autres lapins sont tués par anémie rapide après section de la jugulaire. La mort survient assez lentement, l'un meurt en trois heures, le second en deux heures et demie; les centres nerveux sont traités par le Nissl.

Nous avons ainsi obtenu deux séries. Dans l'une nous avons réalisé une anémie aiguë et la mort survint assez tardivement pour que l'organisme ait eu le temps d'en souffrir, de telle manière que les conditions sont par exemple bien différentes de celles qui sont réalisées par la décapitation où la mort est beaucoup trop rapide pour que les tissus aient le temps matériel suffisant de souffrir ou de résister.

Dans l'autre série, nous avons déterminé une anémie subaiguë, à laquelle d'ailleurs l'animal aurait sans doute pu résister, et nous allons voir que les constatations microscopiques corroborent, elles aussi, la distinction que nous voulons établir entre nos deux séries d'animaux.

Série A. — Anémie aiguë : Dans la moelle, pas de lésions appréciables, les cellules ont conservé leur aspect habituel, elles se colorent normalement. A l'aide de coupes sériées, nous remontons jusqu'à la partie supérieure du bulbe, vers la moitié supérieure duquel nous commençons à rencontrer des lésions : elles portent d'abord sur le noyau, qui prend plus fortement le colorant, devient flou ; il est parfois difficile de voir en quel point il se sépare du reste du corps cellulaire ; il semble voilé, le nucléole toujours visible est lui aussi moins net. Aucune particularité dans le reste du corps cellulaire et dans les prolongements.

Il faut arriver dans les ganglions centraux et l'écorce cérébrale pour saisir la lésion à son maximum.

Disons tout d'abord que nous n'avons rien noté de

particulier dans les prolongements. Sur les bords de la cellule, les corpuscules de Nissl sont agglomérés, réunis entre eux, formant de gros blocs. Au centre de la cellule on trouve un noyau qui a fortement pris la coloration bleue, il est impossible de distinguer dans son intérieur aucun détail de structure, le nucléode est lui aussi vivement teinté. A sa périphérie, le noyau va se confondre d'une façon insensible avec le corps cellulaire; la coloration très foncée va peu à peu en se dégradant.

En somme, altérations allant en croissant à mesure que l'on remonte de la moelle vers le cerveau, mais ne devenant évidentes que vers la moitié supérieure du bulbe. Les altérations se montrent d'abord dans le noyau où elles paraissent atteindre toujours le maximum, puis elles gagnent ensuite la périphérie de la cellule, laissant toujours intacts les prolongements. L'intensité de la coloration à la périphérie du corps cellulaire telles que les granulations se confondent, nous paraît devoir être identifiée à la lésion décrite comme suit par Goldscheider et Flatau dans l'intoxication par le malonnitril : « Les corpuscules de Nissl ont perdu leur « disposition habituelle et paraissent avoir été jetés « pêle-mêle; de telle sorte que le colorant a pénétré « dans les intervalles et que les corpuscules de Nissl « ressortent sur une masse uniformément bleue. » Il paraît résulter d'ailleurs des intéressantes recherches de ces deux auteurs, que cette altération représente le premier stade de la chromatolyse. Nos résultats diffèrent à ce point de vue des constatations faites par Marinesco, Lamy, Sarbo, etc., qui déjà, six heures après la ligature de l'aorte abdominale, moment où les lésions commencent à se manifester, ont constaté de la chromatolyse périphérique et une perte des filaments

chromatiques dans les prolongements avec souvent œdème de la cellule.

L'altération que j'ai pu noter au niveau du noyau est classée, elle a été décrite par Nissl, par Marinesco, Sarbo, Colucci dans la ligature de l'aorte, par Lugaro dans la peste bubonique, et elle est connue en neuropathologie sous le nom d'homogénéisation du noyau. C'est une lésion grave pour la cellule nerveuse lorsqu'elle s'accompagne d'atrophie, dit Marinesco ; l'existence de cette atrophie serait donc alors l'élément principal et nécessaire de cette gravité. Mais vue l'étendue et la fréquence de cette altération dans les examens précédents, nous ne pouvons guère souscrire à cette affirmation. La lésion avait commencé sans doute à s'installer avant que la perte sanguine fût telle que l'hémorragie ayant été jugulée la survie eût quand même été impossible. Il me paraît d'ailleurs bien improbable, qu'avec une hémorragie, le temps de deux heures et demie à trois heures au bout duquel sont morts nos animaux soit suffisant pour que des lésions graves et irréparables aient eu le temps de s'établir, à un moment surtout où la chromatolyse avait à peine commencé. Il me paraît donc que l'atrophie bien plutôt que l'homogénéisation est gravement préjudiciable au noyau.

Série B. Anémie subaiguë. — Nous ne rencontrons pas de lésions dans la moelle, ni dans la partie inférieure du bulbe.

Dans la partie supérieure du bulbe, dans les ganglions centraux du cerveau et dans l'écorce nous rencontrons des lésions semblables, sans qu'il paraisse y avoir aucune gradation. Les corpuscules de Nissl sont devenus très peu nets dans les prolongements et, dans

certaines cellules, ils sont devenus complètement invisibles. Les corps cellulaires sont généralement diminués de volume et sont flous, peu nets, comme voilés. On constate l'existence d'un degré assez avancé de chromatolyse périphérique. Dans beaucoup de cellules, la distinction devient difficile entre la périphérie du noyau et le corps cellulaire. Le noyau a des contours irréguliers, il est faiblement coloré, c'est-à-dire qu'il revêt un aspect normal, mais il est plus gros que de coutume, paraît gonflé, œdématié. Enfin le nucléole lui-même est allongé, un peu pâle et flou comme le reste de la cellule.

Ces constatations faites dans l'anémie subaiguë représentent-elles un stade plus avancé d'une même évolution dont nous aurions vu le début dans l'anémie aiguë? Particulièrement soucieux de rigueur scientifique, nous n'osons entièrement l'affirmer. Certains faits, par leur correspondance assez exacte, semblent nous autoriser à l'admettre en partie.

En considérant comme suffisamment démontrée l'opinion de Goldscheider et Flatau, la chromatolyse périphérique correspond au « bleu uniforme » des bords cellulaires que nous rencontrions dans l'anémie aiguë. La cellule a diminué de volume et, comme conséquence de la chromatolyse périphérique, les prolongements ont perdu leurs corpuscules de Nissl. Seul le noyau a totalement changé d'aspect et l'homogénéisation a fait place à de l'œdème et à un aspect pâle, comme normal. Quelles sont les modifications structurales qui ont pu survenir? Ces deux aspects ont-ils des points communs et le deuxième est-il une conséquence du premier? C'est là un point qu'il nous est d'autant plus difficile d'élucider que l'anatomie et la pathologie du noyau sont encore peu connues. L'homogénéisation rencontrée dans l'anémie aiguë est-elle une première consé-

quence de la surprise du noyau qui, gêné tout d'un coup, n'a pas eu le temps de réagir ou de s'accomoder, et dans l'aspect qu'il a pris dans l'anémie subaiguë, ne serions-nous pas autorisé à voir une conséquence de cette résistance, une adaptation ?

Loukianow considère le noyau comme la partie la plus résistante de la cellule ; cette résistance se traduirait même pour lui par la possibilité pour le noyau de vivre d'une vie ralentie, d'une « vie latente » ; mais cette diminution d'activité se traduit par une diminution de volume et ce n'est point là ce que nous avons pu constater : le noyau était œdématié, d'aspect imprécis; mettons que peut-être il était moins atteint que dans l'anémie aiguë, mais il était encore malade.

Il résulte donc de tous ces faits que l'inanition ne paraît déterminer des altérations cellulaires que lorsqu'elle est poussée à des limites telles que le phénomène par sa complexité échappe alors à toute analyse. L'anémie paraît déterminer d'abord une réaction passagère du noyau (coloration intense) à laquelle fait suite une augmentation de volume des corpuscules de Nissl, puis une chromatolyse périphérique et dendritique. La cellule augmente alors de volume ainsi que le noyau qui devient irrégulier, le nucléole se déforme.

CHAPITRE XI

Lésions déterminées par les poisons chimiques définis.

Hommes, rien n'est poison,
Tout est remède.
Tout est bon pour le savant ;
La même plante est suivant
L'occurrence
Le meurtre ou la guérison ;
Il n'existe qu'un poison :
L'ignorance.

(A. Vacquerie. *Le Brin d'herbe*).

Nous allons étudier, dans ce chapitre, l'action de poisons nettement définis sur la cellule nerveuse, comme : le nitrile de l'acide malonique, l'éther, l'alcool, la strychnine, l'arsenic, l'iodure de potassium, etc., etc.

Les recherches sur le nitrile malonique sont dues à Goldscheider et Flatau (Norm. und pathol. Anat. der Nervenzellen, *Therapeut. Monatshefte*, 1898). Le malonnitril (CAz CH^2 CAz), dérivé ammoniacal de l'acide malonique, obtenu lui-même par oxydation à l'air libre de l'acide malique par le bichromate de potasse (Dessaignes, *Comptes-rendus de l'Acad. des sc.*, t. XLVII, p. 76, 1858) : $C^4\ H^6\ O^5 + O^2 = CO^2 + H^2\ O + C^3\ H^4\ O^4$, a été étudié, au point de vue toxicologique, par Heymans, de Gand. Son injection détermine chez le lapin des convulsions, de la dyspnée, de la salivation, du trismus,

des phénomènes vasomoteurs et finalement de la paralysie suivie bientôt de la mort.

Goldscheider et Flatau ont expérimenté eux aussi chez le lapin. Ils ont fait leurs injections un peu confusément, soit par voie sous-cutanée, soit par la veine marginale de l'oreille, et cela, parfois, chez le même animal, ce qui ne permet pas de déterminer les doses nocives et mortelles.

35' après une injection sous-cutanée de 0 gr. 001 de malonnitril, dans les cellules de la corne antérieure de la moelle, les corpuscules de Nissl sont arrondis et divisés en fins grains, il y a début de désordination. Les cellules sont plus colorées que normalement à cause que le colorant a pénétré dans l'intervalle des granulations.

0 gr. 0015 de malonnitril sont injectés en deux heures, à une heure d'intervalle, dans la veine de l'oreille, et l'animal ayant été guillotiné 1 h. 40' après la dernière injection, on trouve des lésions cellulaires semblables à celles que nous allons décrire dans le prochain essai où :

On fait une injection sous-cutanée de 0 gr. 005 de malonnitril ; une heure après, nouvelle injection de 0 gr. 005. De nouveau, après 1 h. 20', 0 gr. 01 ; 25' après, 0 gr. 01, en injection intraveineuse. Un quart d'heure après, l'animal est décapité, ayant donc reçu, en 2 h. 45' : 0 gr. 02 en injection sous-cutanée et 0 gr. 01 par voie veineuse.

Aucune cellule ne présente un aspect normal. Il y a désordination complète des granulations de Nissl et chromatolyse périphérique. Les granulations de Nissl sont déformées et transformées en petits grains. Le noyau est très fortement coloré, quelquefois il manque,

ainsi que le nucléole. Prolongements et cylindre-axes sont sains.

On injecte trois fois 0 gr. 0025 de malonnitril dans la veine de l'oreille, à trois heures d'intervalle chaque fois. Deux heures un quart après la dernière injection, l'animal est guillotiné ; on trouve une désordination des corpuscules de Nissl qui sont irréguliers, dentelés, réduits en grains fins. Le noyau est très coloré, ainsi que souvent le nucléole. Les fuseaux des prolongements sont quelquefois pâles.

Nous retiendrons donc comme altérations cellulaires : de la chromatolyse périphérique dont le premier stade est constitué, dans toute la cellule, par une transformation en fins grains des granulations de Nissl ; le noyau et le nucléole très fortement colorés, quelquefois disparus A la fin, de la pâleur des fuseaux des prolongements. Le cylindre-axe est toujours sain.

Le Pr Heymans, suivant le faire de Lang pour l'empoisonnement par le-cyanure de potassium, a réussi à contrebalancer les effets toxiques du nitrile malonique en employant l'hyposulfite de soude, lors même que l'animal était déjà arrivé à la phase paralytique, et cela en quelques minutes, grâce à une injection intra-veineuse.

Goldscheider et Flatau on apporté la preuve anatomique de cette *restitutio ad integrum* dans la deuxième partie de leurs essais.

Un lapin reçoit 0 gr. 15 de malonnitril en deux heures par doses de 0 gr. 05 en injections sous-cutanées ; il reçoit 45' après 4cc d'une solution de $Na^2 S^2 O^3$ à 1/000. Après 45', de nouveau 5cc ; après 15', 10cc ; après 30', 10cc ; après 1 h. 45', 10cc, soit en tout, en 3 h. 45', 29cc (0 gr. 029).

« Avant la prise du contre-poison, l'animal présentait « tous les signes de l'intoxication. Il mit très longtemps

« à se remettre parce que la solution de $Na^2 S^2 O^3$ était « trop étendue. Finalement l'animal se remit complète- « ment et fut guillotiné 19 heures après la dernière « prise de contre-poison. » Beaucoup de cellules avaient repris un aspect normal, dans quelques-unes se voyait encore de la dissolution des granulations. Le noyau est encore très fortement coloré.

Un second lapin reçoit, en 1 h. 45', 0 gr. 015 de malonnitril par voie sous-cutanée, puis deux heures après 5cc d'une solution de $Na^2 S^2 O^3$ à 1 °/₀ (soit 0 gr. 05) ; 71 heures après, l'animal est guillotiné : aucune altération des cellules nerveuses.

Un troisième lapin reçoit en 2 h. 1/2, 0 gr. 04 de malonnitril en injection intra-veineuse ; 3/4 d'heure après, 5cc de la solution de $Na^2 S^2 O^3$ à 1 °/₀. L'animal, qui avait été intoxiqué au point de tomber sur le côté, est tout à fait dispos après 10'. Il est alors guillotiné. On retrouve les mêmes altérations que celles précédemment décrites, bien que grâce à l'administration de $Na^2 S^2 O^3$, tous les mouvements de l'animal aient été de nouveau possibles.

En quatre heures, un lapin reçoit 0 gr. 05 de $Na^2 S^2 O^3$ (solution à 1 °/₀₀). Aucun phénomène. Noyau très coloré. Granulations de Nissl normales.

Les auteurs, ayant remarqué qu'avant la décapitation l'animal était très chaud, injectent en 5 heures 0 gr. 07 de $Na^2 S^2 O^3$ (solution à 1 °/₀₀), et la température qui était primitivement de 39°1 monte à 40°05. Beaucoup de cellules sont sombres et petites (chromophilie) ; sauf dans quelques cellules où l'on observe un début de chromatolyse, les granulations de Nissl sont normales.

Avec 0 gr. 05 de $Na^2 S^2 O^3$ (à 1 °/₀), après 3 h. 1/4 aucune altération, sauf que peut-être le noyau est plus

foncé, et après 27 h. 1/4 aucune différence d'avec la normale.

En somme, l'hyposulfite de soude paraît n'être toxique qu'à une très forte dose et l'action heureuse qu'il a sur les symptômes physiques dus à l'action du nitrile malonique a son corollaire sur les altérations cellulaires qu'il diminue ou fait cesser.

Dans l'intoxication subaiguë par la strychnine, Nissl (Ueber die Veränderungen der Nervenzellen nach experimentell erzeugter Vergiftung. *Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie*, 1897, Bd. 53) a observé dans les cellules motrices de la corne antérieure de la moelle : une coloration de la substance intermédiaire, une teinte anomalement foncée des corpuscules de Nissl dont l'ordination normale n'existe plus. Il y a un début de chromatolyse périphérique. Dans les dendrites, on trouve aussi une forte coloration de la substance intermédiaire et une condensation des fuseaux dont certains cependant sont pâles et gonflés.

Goldscheider et Flatau, avec le nitrate de strychnine injecté à dose massive de 0 gr. 002 (solution à 0,5 p. °/₀₀) et à doses réfractées par 1/3, 1/4 ou 1/8 de milligramme de manière à produire un total de 0 gr. 001 dans un espace de temps de 10' à 15', observèrent les phénomènes suivants : *a)* doses massives, après 3', gonflement du nucléole ; après 12', le nucléole était petit, les granulations de Nissl transformées en petits grains et effacées ; *b)* doses réfractées, après 1 h. 20'-1 h. 22, gonflement du nucléole, gonflement des granulations qui sont transformées en fins grains ; après 18 h. 20, gonflement du nucléole, granulations en bon ordre et en partie effritées ; après 46 h. 25' (2 milligr. 3/8 injectés en 1 heure), état à peu près normal, nucléole pas gonflé.

Ainsi dans l'intoxication par la strychnine, les altérations du nucléole précèdent celles des granulations ; ces altérations du nucléole se caractérisent par du gonflement. Mais faut-il vraiment parler d'altération, alors que Nissl dans l'intoxication subaiguë ne l'a pas remarqué, que le gonflement du nucléole existait après 18 h. 20', avait cessé après 46 h. 25' malgré une dose de 2 milligr. 3/8. Si lésion, lésion réparable et peut-être simple modification.

Dans l'intoxication par l'iodure de potassium, Nageotte et Ettlinger (*Presse Médicale*, 1898, p. 25) ont trouvé un protoplasma trouble, des granulations réduites en fine poussière, cette altération débutant par la périphérie (chromatolyse périphérique), des fissures larges, mais courtes et sans orientation spéciale. Le noyau ne présentait aucune altération, et quelques cellules présentaient des vacuoles. Dans les cellules de l'écorce cérébrale, l'altération prédominante était l'altération vacuolaire.

Ces deux auteurs expérimentaient sur le cobaye, auquel ils faisaient prendre par la voie stomacale, en trois fois et à deux jours d'intervalle, 3 gr. 33 d'iodure en solution. Un premier cobaye mourut une minute après la dernière dose, un deuxième peu de temps après (?) ; le troisième survécut.

Avec le phosphore, Nissl (Ueber die Veränderungen der Nervenzellen nach experimentell erzeugter Vergiftung, *Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie*, 1897, Bd. 53), a observé dans les cellules de la corne antérieure de la moelle, de l'homogénéisation du noyau, et dans le corps cellulaire, des altérations localisées à certaines régions sans règle topographique. Il semble que la première altération en date soit une diminution du volume de la cellule, puis vient l'émiettement des fuseaux des dendrites. Ces modifications font, pour Nissl, partie d'une

phase de réaction à laquelle fait suite une phase de dégénération caractérisée par un corps cellulaire très petit, un gros noyau homogénéisé, des granulations en certains points désagrégées, en d'autres points réunies en amas. Tout cela se terminant par une atrophie de la cellule, dont les prolongements sont à peine visibles et dont le noyau est petit, homogène.

Dans les cellules de l'écorce cérébrale, la substance intermédiaire est fortement colorée, les granulations disparaissent, la cellule prend un aspect homogène, avec un noyau petit et très foncé. Plus tard, la cellule pâlit, ses prolongements sont gonflés, les contours du noyau deviennent indistincts, le nucléole se colore très faiblement.

Avec l'arsenic, les auteurs ont déterminé des intoxications aiguës et des intoxications chroniques.

Nissl (Jahresversammlung des Vereins deutsches Irrenärtze, 1896) employant la méthode des intoxications maximales subaiguës (Subacute maximale Vergiftungen), consistant à administrer aux animaux des doses considérables non immédiatement mortelles, jusqu'à ce que mort s'ensuive, a trouvé dans les cellules de la corne antérieure de la moelle du gonflement avec disparition des corpuscules de Nissl. La chromatolyse est toujours plus intense à la périphérie du corps cellulaire. La cellule pâlit peu à peu, quelques masses chromatiques demeurent encore de plus en plus pâles, le noyau flou est à peine visible, le nucléole pâlit lui aussi, mais demeure plus longtemps.

Marinesco (Nouvelles recherches sur la structure fine de la cellule nerveuse et sur les lésions produites par certaines intoxications. *Presse médicale*, 16 juin 1897, n° 49, p. 273), employant la méthode de Nissl (subacute maximale), combinée à celle suivie par Lugaro, dans

l'intoxication chronique, a observé une chromatolyse diffuse, mais à maximum nettement périphérique.

Pour l'arsénicisme chronique, Schaffer (Ueber die Veränderungen der Nervenzellen bei experiment., chron. Blei, Arsen. und Antimonvergiftung. *Magyar orvosi Archivum* II, 1. Analysé in *Neurolog. Centralblatt.*, 1894, n° 24) a observé seulement un émiettement des granulations de Nissl.

Dexler (*Zur histologie der Ganglienzellen des Pferdes in normalen Zustande und nach Arsenvergiftung.* Leipsig, 1897), donnant à un cheval des doses croissantes d'arsenic, 1-7 gr. par jour et examinant le système nerveux quarante-cinq jours après, à un moment où se montraient depuis quelques jours les signes cliniques de l'intoxication, n'a observé d'altérations cellulaires que dans les ganglions spinaux lombaires et sacrés et dans la moelle. Mais il faut remarquer que l'animal présentait de profondes altérations du foie et des reins (dégénération parenchymateuse), ce qui complique l'intoxication d'une insuffisance hépatique et rénale prochaine ou accomplie.

Les cellules des cornes de la moelle lombaire présentent un pointillage particulier et constitué par la substance chromatophile, mais il n'est pas possible d'y reconnaître la présence de grains. Dans quelques cellules, on aperçoit une zone périnucléaire fortement colorée. Le noyau apparaît comme formé par de grossiers amas colorés en bleu et opaques. Quelquefois, dans la corne antérieure de toute la moelle, on voit une homogénéisation partielle des amas granuleux et une coloration de la substance intermédiaire. On trouve cette altération sur 2-3 cellules dans une coupe, mais avec une prédominence marquée dans la moelle lombaire.

Lugaro (Sulle alterazioni degli elementi nervosi negli avvelenamenti per arsenico et per piombo. *Rivista di patologia nerv. e mentale*, 1897, fasc. 2) fait quotidiennement à deux chiens deux injections sous-cutanées de chacune de 0 gr. 008 d'arséniate de potasse; après quarante-trois jours, au moment où les phénomènes cliniques de l'intoxication ont atteint leur maximum, l'un des chiens est tué, on laisse le deuxième vivre encore pendant cinquante jours sans nouvelle injection.

Dans les cellules de la corne antérieure de la moelle, mêmes altérations que celles décrites par Nissl dans l'intoxication subaiguë : quelques cellules normales, l'hématoxyline montre la plupart du temps une structure fibrillaire normale. Les cellules coordonales sont très fortement altérées : chromatolyse et nulle structure fibrillaire de la substance fondamentale dans les cellules les plus fortement altérées. Au niveau de l'écorce cérébrale, cellules peu altérées : pâleur et contour arrondi des granulations. Chez le deuxième chien, les cellules de la moelle avaient repris leur aspect normal.

Nissl, employant toujours sa méthode des intoxications subaiguës maximales, avec le carbonate de plomb, a trouvé de remarquables altérations dans les cellules de l'écorce cérébrale : véritable dissolution du corps cellulaire et perte du noyau ; substance intermédiaire très colorée et quelquefois en dissolution, noyau très fortement teinté, nucléole et membrane nucléaire disparus.

Pour les intoxications chroniques, Schaffer administrant 200-300^{cc} d'une solution d'acétate de plomb à 5 p. 100 à des lapins et à des chiens, a rencontré deux formes de dégénération de la cellule nerveuse : en

premier lieu, un état poussiéreux et en deuxième lieu une homogénéisation caractérisée par un mélange complet des substances chromatique et achromatique.

Lugaro injecte à quatre chiens une solution à 5 p. 100 d'acétate de plomb par voie sous cutanée, un premier chien reçoit, en 63 jours, 2 gr. 55 de sel, puis est tué; un second fut tué après 8 mois, le troisième qui reçut 3gr 10, fut tué après 31 jours, le quatrième après 37 jours ayant reçu 3 gr. 7 de sel. Les cellules de la corne antérieure de la moelle furent trouvées les unes normales, les autres altérées. Cette altération consistait en une « désagrégation *in situ* », c'est-à-dire que les granulations étaient fondues les unes dans les autres. D'autres cellules présentaient de la chromatolyse mais peu avancée et à début périphérique.

Pour les cellules de l'écorce cérébrale, quelques éléments gonflées avec chomatolyse déjà avancée, dans les autres peu d'altérations.

L'intoxication maximale subaiguë par le mercure a donné entre les mains de Nissl les résultats suivants : dans les cellules de la corne antérieure de la moelle, au début : coloration de la substance intermédiaire et premiers stades d'altération des corpuscules de Nissl. Ces altérations des corpuscules de Nissl n'atteignent qu'en dernier lieu les prolongements; légère striation du cylindre-axe. A un stade ultérieur, la cellule, son noyau, son nucléole deviennent extrêmement petits (winzig), les granulations de Nissl se colorent en amas. En somme toutes les altérations aboutissent à l'atrophie de toute la cellule y compris ses prolongements.

Brauer (Der Einfluss des Queckssilbers auf das Nervensystem des Kaninchens. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 1897, XII, Bd. I, II) a fait une étude complète de l'action du mercure sur le système nerveux,

en déterminant des intoxications aiguës, subaiguës et chroniques chez vingt-trois lapins et en employant les diverses voies : buccale, sous-cutanée et intraveineuse. Les animaux auxquels furent faites des injections intraveineuses reçurent le mercure sous forme de formamide de mercure à 1 p. 100, de succinamide de mercure à 2 p. 100, de mercurate de potasse iodé à 3 1/4 p. 100. Dans toutes ses préparations, il vit des cellules de la corne antérieure de la moelle altérées. L'altération porte sur la cellule nerveuse tout entière et se caractérise surtout par de la chromatolyse périphérique; les granulations du noyau sont, elles aussi, dissoutes. Dans quelques cellules, les granulations de Nissl ont complètement disparu. La substance intermédiaire prend la matière colorante.

Brauer regarde ces altérations comme étant la conséquence d'une action directe du mercure sur les cellules motrices de la corne antérieure, car ni les nerfs périphériques, ni les ganglions spinaux, ni la substance blanche ne présentent d'altération.

Pandi (Die Veränderungen im Nervensystem nach chronischer Vergiftung mit Brom, Cocain, Nicotin und Antipyrin, *Magyar orvosi Archivum*, 1893, n° 5, — Anal. in *Neurolog. Centralblatt*, 1894, n° 24) a déterminé avec le brome (intoxication chronique), chez le lapin, des altérations cellulaires remarquables et caractérisées soit par une transformation en petits grains des granulations de Nissl, soit en une transformation sclé-reuse avec atrophie de la cellule et coloration intensive de la substance intermédiaire et du noyau.

Schaffer, avec l'antimoine (intoxication chronique), a observé de la coloration de la substance intermédiaire, des granulations de Nissl pâles et gonflées. Plus tard, de l'homogénéisation. Le corps cellulaire, devenu ho-

mogène, pâlit de plus en plus, pendant que le contour du noyau reste encore net.

L'influence des hypnotiques et dès analgésiques a été aussi étudiée et l'on comprend aisément l'importance de ces recherches, si l'on tient compte des propriétés particulières de ces corps et de leur importance dans la thérapeutique psychique. Ces recherches seraient peut-être de nature à faire saisir le mode d'action de ces médicaments, leurs avantages et leurs inconvénients. Leurs inconvénients surtout, car il ne faut pas se dissimuler que le sommeil thérapeutique est un sommeil toxique et qu'il y aurait le plus grand intérêt à rechercher si les avantages que semblent procurer les hypnotiques ne sont pas contrebalancés ou annihilés par l'obtention d'une déchéance précoce et progressive des centres nerveux. Les hypnotiques ne seraient-ils pas un peu comme le pavé de l'ours?

Pour Binz, les hypnotiques, aussi bien le chloroforme que la morphine, rendent les cellules cérébrales granuleuses, obscures et troubles.

Nissl, étudiant les effets de l'intoxication maximale subaiguë par le trional, l'un des plus anodins parmi les hypnotiques, voit les cellules motrices de la corne antérieure de la moelle présenter d'abord des modifications structurales portant à la fois sur la substance chromatique et sur la substance achromatique, modifications aboutissant à la chromatolyse. Plus tard, la substance achromatique disparaît à son tour, de telle manière que la cellule devient petite, pâle, puis ses prolongements sont à peine visibles. Le noyau, longtemps intact, s'altère à son tour, sa membrane disparaît, il prend vivement la matière colorante, le nucléole s'atrophie.

Avec la morphine, Nissl a observé que, dans les cel-

lules de l'écorce cérébrale, la substance intermédiaire se colore et que les dendrites montrent de longues stries que l'on n'est point accoutumé d'y voir. La substance chromatique est raréfiée et faiblement teintée. Les quelques granulations qui existent encore sont plus petites que normalement. Les noyaux sont petits, allongés, indistincts. Les cellules sont elles-mêmes atrophiées dans toutes leurs parties, aplaties, leur partie basale est anguleuse.

Pandi, dans l'intoxication chronique par l'antipyrine, a constaté un gonflement diffus de la cellule avec transformation en petits grains des granulations et hypertrophie des prolongements. Les mêmes faits ont été constatés par Sarbo.

Avec l'éther, M^lle^ Micheline Stefanowska (Travaux du laboratoire de l'Institut Solvay, 1900-1901) a vu, par la méthode des imprégnations, dans l'anesthésie profonde et prolongée de la souris blanche, une disparition des appendices piriformes et un aspect monoliforme des prolongements des dendrites

H. Wright (L'action de l'éther et du chloroforme sur les neurones du chien et du lapin. *Journal of physiologie*, XXVI, p. 31), prolongeant l'anesthésie parfois pendant six heures et sacrifiant les animaux pendant le sommeil, a observé que : chez le lapin, deux heures d'anesthésie suffisent pour produire des dendrites monoliformes et une raréfaction des corpuscules de Nissl; chez le chien, les modifications se produisent beaucoup plus lentement, au bout seulement de trois à six heures, et les altérations sont proportionnelles à la durée de l'anesthésie. Wright considère cette différence comme rationnelle vu que le lapin est très sensible aux anesthésiques et que chez lui le retour des réflexes après l'anesthésie se fait très lentement ; il voit

là une action biochimique déterminée par le chloroforme et l'éther sur les cellules dont la constitution chimique se trouve modifiée par ce fait.

Avec la vératrine (intoxication maximale subaiguë), Nissl a noté une désordination partielle des corpuscules de Nissl, dont quelques-uns sont gonflés, d'autres réduits en petits grains, d'autres enfin peu altérés. Plus tard la substance achromatique elle-même disparaît. Le processus chromatolytique débute par la périphérie. Les prolongements sont presque entièrement dépouillés de substance chromatique. Les noyaux sont simplement petits. La cellule peut demeurer très longtemps à ce stade.

L'intoxication chronique par la cocaïne détermine, au dire de Pandi, des altérations diffuses marquées surtout par du gonflement et de la pâleur de la cellule.

Le même auteur, avec la nicotine, a vu une coloration intensive de la cellule qui paraît comme scléreuse: Vas a montré que l'altération débutait par les corpuscules de Nissl qui se désagrègent, et qu'à la fin on observait un gonflement homogène de la cellule.

Au sujet des intoxications par l'alcool, je passerai sous silence les recherches de Vas, parce que cet auteur pour se rapprocher des conditions habituelles de la pathologie n'a jamais étudié cet agent isolé, mais en l'associant pour ainsi dire à la nicotine.

Berkley (Studies on the lesions produced by the action of certain poisons on the cortical nerve cell. *John Hopkins hospital Reports*, T. VI, n° 1), chez le lapin, a vu que beaucoup de cellules pyramidales présentaient des altérations sous l'influence de l'intoxication chronique par l'alcool. Elles étaient très petites, leurs dendrites étaient gonflées et avaient perdu leurs granulations. Le cylindre-axe était intact.

Nissl, dans l'intoxication subaiguë maximale, a trouvé dans les cellules motrices de la corne antérieure une raréfaction et une désordination de la substance chromatophile. Les corpuscules de Nissl deviennent pâles et gonflés, dans la zone périnucléaire où ils sont le moins intéressés. Les cellules perdent leurs prolongements. La substance achromatique finit par disparaître, la cellule paraît comme ratatinée. La raréfaction et la pâleur de la substance chromatique permet à la membrane nucléaire d'être très visible. Dans les cellules de l'écorce cérébrale on trouve moins d'altérations cellulaires. On trouve un certain nombre de cellules arrondies, pâles, véritables spectres de cellules (Schattenhafte Gebilde), que seule la présence d'un noyau permet véritablement de reconnaître. Le noyau est petit, souvent anguleux. Il n'est plus possible de retrouver les granulations; les prolongements sont gonflés. Finalement le noyau disparaît. Les altérations du corps cellulaire s'accompagnent d'un léger gonflement.

J'ai institué une série de recherches, en me basant sur les faits de Gréhant et de Nicloux.

Gréhant a fait connaître en 1896 un procédé spécial pour déterminer la présence même de très faibles quantités d'alcool dans le sang. Ce procédé, basé sur la propriété que possède le permanganate de potasse d'oxyder les matières organiques, a été définitivement fixé à la séance de l'Académie des sciences du 26 mars 1900.

La même année, Nicloux (Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme, thèse de Paris, 1900), utilisant les recherches de son maître, a réalisé une méthode de dosage volumétrique des plus délicates.

Tous ces faits nous ont appris que : ingéré à 10 p. 100, l'alcool passe dans le sang; $0^{cc}1$, $0^{cc}2$ p. 100 d'alcool

dans le sang sont insuffisants à déterminer l'ivresse et, pour arriver à cette teneur, il faut une ingestion de 1 à 2^{cc} d'alcool absolu par kilogramme de poids. L'ivresse légère est obtenue lorsque le sang contient 0^{cc}3 d'alcool absolu p. 100, après ingestion de 3^{cc} d'alcool absolu p. 1000. L'ivresse profonde avec 0^{cc}4-0^{cc}5-0^{cc}6 dans le sang, ingestion de 4-5-6^{cc}. L'ivresse avec anesthésie partielle avec 0^{cc}7-0^{cc}8-0^{cc}9-1^{cc}, ingestion de 7-8-9-10^{cc} p. 100.

L'alcool passe dans toutes les humeurs : lymphe, salive, liquide pancréatique, bile, urine, liquide céphalo-rachidien, liquide ammiotique, lait, sperme. Enfin Nicloux a démontré que l'alcool passait à travers le placenta.

Mes expériences comportent trois séries :

A. — Deux lapins ingèrent chacun 3^{cc} d'alcool absolu par kilogramme de poids et en solution au 30^{e}. L'ingestion dure environ cinq minutes. Les mouvements respiratoires diminuent de fréquence, deviennent plus larges. Les animaux deviennent peureux, hyperexcitables, se tiennent difficilement debout, s'allongent, au moindre attouchement courent sans incoordination. Les phénomènes présentent leur maximum d'intensité entre la 6^{e} et la 10^{e} minute après la fin de l'ingestion ; 16' après la fin de l'ingestion, au moment où les phénomènes commencent à se dissiper, les deux animaux sont guillotinés et leurs centres nerveux sont placés dans l'alcool pour le Nissl. Il n'y a pas eu de miction.

B. — Deux lapins ingèrent chacun 6^{cc} d'alcool absolu par kilogramme, dilution au 30. L'absorption dure 22'. La respiration devient fréquente, il n'y a pas de myosis et le réflexe cornéen est conservé. L'incoordination est complète ; lorsqu'on les touche, les ani-

maux s'enfuient, mais en titubant; ils tombent fréquemment, mais ils réagissent à toute excitation, n'urinent pas. A la 16e minute après la fin de l'ingestion, les phénomènes cliniques sont à leur maximum, puis ils décroissent, l'incoordination motrice est presque nulle à la 20e minute et, à ce moment, les deux animaux sont guillotinés et leurs centres nerveux sont traités comme précédemment.

C. — Deux lapins reçoivent chacun 9cc d'alcool absolu en dilution au 30e par kilogramme de poids et en ingestion. L'ingestion dure 17'. L'incoordination motrice est très marquée à la 10e minute après l'injection, puis les animaux se couchent, les attouchements ne déterminent plus maintenant aucun mouvement de défense, il faut des piqûres profondes pour déterminer un léger mouvement, le réflexe cornéen est très diminué. Les deux animaux ont une miction à quelques minutes d'intervalle. Après 40' environ, les animaux commencent à s'agiter, ils répondent aux attouchements et, à la 50e minute, ils sont guillotinés et leurs centres nerveux sont traités par le Nissl.

Par conséquent, en employant les doses indiquées par Nicloux, nous avons pu obtenir les résultats prévus: chez les lapins A une ivresse légère, chez les lapins B une ivresse profonde, chez les lapins C une ivresse profonde avec anesthésie partielle.

L'examen microscopique de la moelle, du bulbe et du cerveau a donné les résultats suivants :

Série A. — Aucune altération.

Série B. — Aucune altération dans les cellules de la moelle. Les premières altérations cellulaires se montrent à la partie inférieure du bulbe. Les noyaux sont périphériques, flous, leur nucléole est petit. Les gra-

nulations de Nissl ont augmenté de volume et leur ordination normale est détruite. Quant aux prolongements, ils ne présentent aucune altération, leurs fuseaux chromatiques ont seulement un peu pâli.

Vers la partie supérieure du bulbe, les altérations sont plus profondes. Le noyau toujours périphérique, coloré uniformément, est très gros, le nucléole très petit. Les corpuscules de Nissl n'existent plus à la périphérie ; à mesure qu'on se rapproche du noyau, ils apparaissent transformés en petits grains et tout autour du noyau ils forment une couche dense assez fortement colorée, mais ils semblent s'être fusionnés, le colorant ayant pénétré dans les intervalles. Les prolongements conservent le même aspect.

Les cellules de l'écorce cérébrale sont, elles aussi, altérées. Le noyau est toujours périphérique, très hypertrophié, d'aspect homogène, avec quelquefois des amas granuleux ; le nucléole, très petit, est pâle. Les corpuscules de Nissl sont réunis en amas continus, formant des taches sans solution de continuité, entourant bien le noyau. Mais ici, le processus chromatolytique paraît n'avoir pas suivi d'ordre particulier et n'être pas aussi nettement périphérique que dans la partie supérieure du bulbe. Les prolongements ont perdu leurs fuseaux, ils sont peu visibles, se laissent parfois seulement deviner et ne peuvent jamais être suivis bien loin.

Série C. — Ivresse profonde avec anesthésie : mêmes altérations que dans la série B. Ce fait nous incite à penser que, dans ce dernier cas, l'aggravation des phénomènes n'est point due à une altération plus profonde des centres nerveux, mais bien plutôt, ces derniers ayant été saturés par l'alcool, à une action périphérique

ou à ce que, vu l'augmentation de la dose, les effets de l'alcool se généralisent et font en quelque sorte tache d'huile.

Au cours de l'alcoolisme chronique, l'action de l'alcool n'est plus isolée, elle s'augmente de toute une série de facteurs dus à un trouble profond de la nutrition. Il n'est donc pas rationnel de parler d'altérations cellulaires dues à l'alcool dans l'alcoolisme chronique. Je signalerai donc seulement pour mémoire le cas d'un vieil alcoolique ayant passé près de la moitié de son existence dans les asiles, et qui offrait un des plus beaux exemples de délire onéirique, délire tel qu'il n'existait plus chez lui aucune solution de continuité entre sa vie de rêve et sa vie normale, et cela même à l'époque où ses moyens ne lui permettaient de boire que plus rarement. Le malade mourut à 65 ans, de tuberculose pulmonaire, et j'ai trouvé dans son écorce cérébrale des altérations cellulaires absolument généralisées et dont je vais décrire le prototype.

Impossibilité presque complète de distinguer le point où le noyau se sépare du corps cellulaire. Le noyau ne paraît pas avoir subi de changements de volume, il est irrégulièrement coloré. Nucléole normal, mais à contours flous. Les corpuscules de Nissl sont en partie réduits en poussière. D'autres corpuscules qui par leur réunion forment de gros amas, sont irrégulièrement disposés, surtout à la périphérie de la cellule. Dans les prolongements on ne voit généralement plus traces de fuseaux. Tout cela contribue à donner à la cellule un aspect désordonné et sale.

Comme complément à cette étude sur l'influence de l'alcool, je crois intéressant de noter ici le résultat de recherches que j'entrepris à l'époque où j'étudiais l'ac-

tion du courant électrique sur le neurone. Je ne relate qu'un essai, bien qu'un certain nombre aient été institués, parce que tous m'ont donné le même résultat.

Trente-deux minutes après la mort, un fragment de substance corticale du cerveau de cheval est placé dans une solution de 0cc4 d'alcool absolu 0/0 pendant 30'. Puis une préparation par écrasement est faite sur la lamelle à électrodes polarisables.

Cinq minutes après, le courant est fermé. Le noyau et la cellule grossissent. Les granulations du noyau se disposent en cercle. Le noyau devient ovale et flou, la cellule présente des déformations rapides. L'impression générale est la rapidité extrême des déformations cellulaires et nucléaires, telle qu'il est impossible d'en noter même la plus grande partie.

Je ne relate pas la fin de l'essai, ni les autres essais que j'ai pu faire et qui sont au nombre de six. Les modifications cellulaires sont toujours les mêmes, et la seule différence, mais elle est absolument remarquable, est la rapidité extrême des modifications pendant les cinq premières minutes; il y ensuite un ralentissement qui ne tombe jamais, cependant, au-dessous de la normale, et il n'y a pas en somme d'épuisement.

La dose d'alcool employé dans ces essais (0cc4 %) correspond à celle qui, existant dans le sang, détermine un commencement d'ivresse profonde.

Toute cette longue série de poisons chimiques déterminant des réactions vitales dans lesquelles prédominent pour certains des phénomènes d'excitation, pour d'autres des phénomènes d'inhibition, pour d'autres enfin des phénomènes successifs d'excitation et d'inhibition, aboutit en somme à une réaction cellulaire qui

est toujours la même. Ce n'est pas que je veuille dire qu'il n'y ait pas pour les divers stades de cette réaction un ensemble phénoménal particulier et y correspondant ; il serait d'ailleurs facile de prouver que cette différence dans la réaction extérieure de la substance est simplement proportionnelle à la dose du poison et à l'écart qui peut exister entre le quantum nécessaire à l'excitation et à l'inhibition et le quantum qui représente la dose immédiatement mortelle ; mais il n'est pas dit non plus que cette différence dans les phénomènes extérieurs, loin d'être due à des modifications différentes des centres, ne soit pas au contraire en rapport avec les modifications apportées à la périphérie.

Mais pour le point de vue particulier qui nous concerne, nous voyons ici, comme dans les troubles de nutrition, la cellule nerveuse présenter, au niveau de son kinétoplasma, des modifications dont la progression est toujours la même, dont l'étendue et par suite l'importance est sans doute différente, pouvant, lorsqu'elle est considérable , aboutir à des altérations semblable des prolongements, et en dernière analyse à l'atrophie de la cellule, mais sans qu'il soit possible de voir là autre chose que la signature de la force et de la dose de l'agent toxique.

CHAPITRE XII

Lésions déterminées par les alcaloïdes, les virus, les venins, les toxines.

On sait quelle importance a acquis, dans la moitié du siècle dernier, la connaissance des alcaloïdes naissant au sein des matières organiques, depuis le jour où Selmi (de Bologne) découvrait les ptomaïnes grâce à la méthode de Stas-Otto (*Acad. des sc. de Bologne*, 25 janvier 1872), jusqu'au moment où M. Bouchard introduisait dans la pathologie générale la notion des auto-intoxications (1881-82) en passant par les découvertes de Pasteur et d'A. Gautier. C'est la réalisation de la phrase prophétique de Virchow : c'est en effet par l'intermédiaire de la doctrine des intoxications que les pathologies humoriste et solidiste se réconcilient dans la pathologie cellulaire.

Mais il faut encore distinguer que c'est peut-être parce que nous avons su que les microorganismes agissaient surtout par leurs poisons que nous avons été amenés à concevoir qu'une élaboration toxique, en quelque sorte nécessaire à la vie, existait aussi chez des organismes élémentaires comme les cellules. Cl. Bernard a dit, il y a longtemps, que toute activité vitale comportait la nécessité d'une destruction organique. C'était là un grand pas, mais ce n'était pas dire que

toute destruction organique équivalait à la formation de poisons. Et cela ne devait pas vouloir le dire parce qu'en dernière analyse il y a moins des poisons que des empoisonnés. La substance ne peut être qualifiée toxique qu'au moment précis où elle est mise en rapport avec une particule organisée, ou mieux en équation avec elle, en ce sens qu'il faut tenir compte aujourd'hui non plus seulement des doses et des voies de pénétration, mais encore des espèces et souvent des individus. La seule notion à retenir pour l'établissement ultérieur d'une toxicologie rationnelle sera certainement celle des poids moléculaires, qui nous a appris que plus une molécule est lourde, plus elle est complexe et partant plus toxique, mais toxique eu égard à un organisme déterminé, c'est-à-dire ayant une composition chimique donnée et enfermé par là, de par cette composition et de par des conditions particulières de température, dans le cycle étroit d'un nombre plus ou moins grand de réactions chimiques.

Rabuteau, il y a longtemps, avait cru pouvoir classer les poisons par ordre de poids absolu. Richet, en 1886, remplaça cette notion par celle des poids moléculaires. L'idée, encore peu fouillée d'ailleurs, ne paraît pas être toujours absolument vraie, mais il nous paraît que l'application toute nouvelle de la cryoscopie à la clinique soit de nature à vérifier en partie la vérité relative des assertions de Richet.

La notion des poids moléculaires, la vieille question de l'isotonie sont des conceptions émanées de la même source, et c'est certainement à elle que nous devons demander le pourquoi des sérums normaux toxiques pour d'autres espèces, des immunités naturelles et acquises, des vaccinations. C'est là aussi que siège l'explication dernière du fait des organismes s'intoxi-

quant eux-mêmes, parfois par la simple transformation de leur propre substance ou, sans que dans d'autres cas, ils n'aient besoin de fabriquer autre chose que ce qu'ils fabriquent habituellement dans le cours de leur vie normale. Nous savons, en effet, qu'à côté de l'organisme qui meurt, il y a l'organisme qui s'éteint ; qu'à côté de la fracture, il y a l'usure, et c'est dans ce sens qu'il faut comprendre la phrase de Cl. Bernard. Mais ces faits, dus aux auto-intoxications, sont très complexes comme les toxiques qui les causent ; c'est pourquoi nous diviserons l'étude des altérations dues aux toxiques en celles qui sont le fait d'un empoisonnement complexe ou inconnu, que nous ne saurions doser, et celles déterminées par des agents en partie connus ou d'effet constant dont on peut limiter les doses et les effets, comme les toxines microbiennes, les alcaloïdes animaux, poisons évidemment peu connus, mais que nous pouvons, dans tous les cas, doser ; j'y parlerai aussi des altérations dues à la rage, que tout nous autorise à considérer comme causée par un virus de composition constante.

L'accord n'est pas encore entièrement fait sur la nature intime des venins, malgré les savantes recherches de Duclaux, de Physalix, de Calmettes. Dans tous les cas, nous savons que nous ne devons pas voir dans leur sécrétion autre chose que l'exagération de propriétés habituelles. C'est là une notion banale en philogénie, et les glandes à venin ont leur équivalent chez les animaux plus élevés en organisation que les animaux vénéneux. Nous savons, d'ailleurs, que ces venins rencontrent chez d'autres espèces des réfractaires et nous savons aussi que, même à l'état normal, une sécrétion quelconque rencontre toujours un organisme qui lui est sensible dans l'échelle zoologique. (Voir Charrin :

Poisons de l'organisme, poisons du tube digestif, collection Léauté, Paris, Masson, 1895).

La composition des venins de serpents et principalement du venin de vipère, le seul dont nous nous occuperons ici, est assez mal connue parce que très complexe. Les recherches de Fontana, de Gautier, de L. Bonaparte, de Weir-Mitchell, de Norris Wolffenden, de Kanthack, de Physalix et Bertrand, de Calmettes, semblent démontrer que la partie la plus active du venin de vipère est constituée par des protéines très toxiques, globuline, sérumalbumine, acidalbumine. Plus particulièrement, Physalix et Bertrand y distinguent trois substances : l'échidnase, l'échidnotoxine et l'échidnovaccine. En somme, ces poisons doivent leur activité à des albumoses parfois unies à des alcaloïdes dont le rôle paraît être absolument secondaire.

Alt a noté au cours de l'intoxication par le venin de vipère chez le chien des vomissements, de la somnolence et de la paraplégie, et Physalix et Bertrand ont vu la température baisser de 3-4°.

Chez le cobaye, Nageotte et Ettlinger (*Presse médicale*, 1898, n° 25, p. 146. Lésions des cellules nerveuses au cours de diverses intoxications et auto-intoxications. Voir, aussi *Bulletin de la Soc. de biolog.*, 22 janvier 1898, p. 201), après intoxication par le venin de vipère et après vingt-quatre heures, ont observé une fissuration très intensive des cellules de l'écorce cérébrale, avec destruction des éléments chromatiques, modifications du protoplasma incolore, lésions qu'ils ont aussi observées dans la décapsulation, l'ablation des deux reins, l'intoxication par l'iodure de potassium, la toxine tétanique. Mais pour cette dernière il n'y a rien que de très ordinaire, étant donnés les nombreux points communs des venins et des toxines microbiennes au

point de vue des effets et de la possibilité d'obtenir une immunité par la méthode des doses croissantes.

Il paraît d'ailleurs à peu près certain que leur composition est aussi la même. Wassermann et Proskauer regardent les poisons microbiens comme formés surtout par des albumoses; Gamaléia (*Les poisons bactériens*, Paris, 1892), considérant les toxines non comme un produit de sécrétion, mais comme constituées par le protoplasma même des microbes, les regarde comme des nucléines; d'autres auteurs avec Brieger en font des alcaloïdes, assertions qui paraissent contradictoires et qui ne le sont pas, si vraiment on peut admettre avec Guareschi que les toxalbumines renferment latent le groupe alcaloïdique.

La tétanotoxine est le poison microbien le mieux connu en neuropathologie. Ses effets ont surtout été étudiés par Beck, Marinesco, Goldscheider et Flatau.

Disons tout d'abord que, dès 1878, Lockar-Clark signalait dans les cellules nerveuses de l'écorce, au cours du tétanos, une métamorphose régressive avec productions granuleuses, globules graisseux, noyaux libres et plissés.

Beck (Die Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellen Tetanus. *Orvosi hetilap.*, 1893, n° 32. Analysé in *Neurolog. Centralbl.*, 1894, n° 24), chez le lapin et le cobaye, a observé très nettement une forte vacuolisation et du gonflement homogène des cellules nerveuses.

Marinesco, dans les cellules motrices de la moelle du cobaye, a vu de l'opacité du corps cellulaire, un cylindre-axe granuleux et très fortement coloré, des prolongements sinueux, un noyau volumineux à coloration plus diffuse que normalement. Les éléments chromatophiles sont amincis, il y a un début de chromatolyse à la périphérie; ces lésions de la substance chromo-

phile existent aussi dans les prolongements (Marinesco, *Bulletin de la Société de biologie*, 4 juillet 1896, p. 726). Marinesco, revenant sur cette question, a montré (*Presse médicale*, 1897, n° 8), qu'au début une partie seulement de la cellule, celle qui avoisine l'origine du cylindre-axe, était opaque, homogène, l'autre partie restant normale, avec un noyau plus volumineux, plus coloré et plus flou. Les prolongements ne présentent les altérations précédemment signalées que lorsqu'ils naissent de la partie de la cellule qui est opaque et homogène. Pour ce qui est du mode d'action de la tétanotoxine, Marinesco souscrit aux intéressantes conclusions de Goldscheider et Flatau, que nous rapportons entièrement plus loin ; mais, pour expliquer la différence entre les deux portions de la cellule, il admet que la diffusion de la toxine se fait en partie par l'intermédiaire du cylindre-axe; c'est là une assertion qui nous paraît un peu osée et qui demanderait à être appuyée par une expérimentation solidement établie. Cette explication très hypothétique, formulée déjà par Goldscheider, a surtout été invoquée pour expliquer les contractures locales ; mais nous savons d'autres microorganismes qui n'agissent au loin que par leur toxine, la diphtérie surtout, et pour lesquels une semblable explication ne saurait être de mise, puisque le même mécanisme aboutirait à des effets différents. D'ailleurs, on devrait, dans ces conditions-là, observer des contractures tétaniques précoces, ce qui n'est pas ; la localisation de la contracture nous paraît être exclusivement due à la localisation de l'excitation, premier point de départ du réflexe. Je crois, au contraire, avec Brunner, que l'action est portée d'emblée à la cellule nerveuse, par l'intermédiaire des canaux vasculaires.

Nissl a consigné des altérations du noyau et du corps

cellulaire. Altérations banales du noyau : diminution de volume, aspect globuleux et homogène ; plus tard, perte de la colorabilité, puis le nucléole disparaît. Au niveau du corps cellulaire, les altérations ne sont ordinairement pas généralisées, elles sont cantonnées le plus souvent autour du noyau ou du côté des prolongements, de manière que quelques parties seulement de la substance chromatophile sont atteintes. Ces granulations lésées sont pâles, gonflées ; mais l'altération dans les points où elle se produit est tellement profonde qu'il arrive un moment où le noyau très fortement coloré apparaît comme contenu dans une cavité vide ; on ne voit plus du corps cellulaire que des vestiges constitués par les parties restées normales.

Nageotte et Ettlinger (*Bulletin de la Société de biologie*, 22 janvier 1898 ; *Presse médicale*, 23 mars 1898, n° 25, p. 146) ont signalé une vacuolisation et une fissuration des cellules, avec protoplasma trouble et rempli d'une fine poussière de chromatine, sans altération du noyau. Dans les cellules corticales, l'altération vacuolaire prédomine. Ces altérations survinrent après inoculation d'une toxine très virulente et les cobayes succombèrent de la 30e à la 43e heure. Avec une toxine de faible virulence, amenant la mort du 4e au 6e jour, les fissures furent plus longues et plus minces et les altérations plus marquées ici dans le cerveau que dans la moelle. Les auteurs, même en employant la technique de Marinesco (animaux sacrifiés avant la mort naturelle et fixation rapide des pièces) n'ont pu observer les altérations que nous décrivons d'après cet auteur. D'ailleurs, les recherches de Nageotte et Ettlinger, grâce à une bonne sériation, nous apprennent que les cellules cordonales sont les premières altérées et comme le cylindre-axe de ces cellules ne sort pas de la moelle,

ils peuvent conclure que le poison tétanique ne se propage pas le long du cylindre-axe.

M. A. Rispal communiqua au Congrès français de médecine interne de Montpellier, en 1898, deux très intéressants cas de tétanos humain avec examen histologique. Dans le premier cas, mort en deux jours, la température ne s'éleva pas au-dessus de 38°5 : dans les cellules de la corne antérieure de la moelle, le corps cellulaire était gonflé, il existait en même temps une chromatolyse plus ou moins accentuée. Dans le deuxième cas, mort au sixième jour, avec une température supérieure à 40° ; il y avait, dans les mêmes groupes cellulaires, transformation hyaline du protoplasma avec déformation et refoulement du noyau à la périphérie. L'auteur regarde les altérations de sa deuxième observation comme dues à l'élévation de la température, car elles sont semblables à celles que l'on observe chez les animaux surchauffés. Cette altération ressemble effectivement à celle notée dans l'essai I de Goldscheider et Flatau (voir ch. VIII, p. 83), si néanmoins on fait abstraction des modifications nucléaires, mais les causes sont trop complexes pour que l'altération puisse être étiologiquement cataloguée.

Si nous revenons encore ici, comme dans d'autres parties de ce travail, au mémoire de Goldscheider et Flatau, c'est parce qu'il est merveilleusement ordonné et plein de rigueur scientifique dans ses moindres détails. Au cours de vingt-deux essais, les auteurs ont injecté généralement 0 gr. 04 de toxine et dans quelques essais de 0 gr. 035 à 0 gr. 037. Les animaux ont été sacrifiés après 1, 2, 3, 4, 6, 8, 19, 21 1/4, 22, 22 3/4, 26 1/4 heures. A la huitième heure, les convulsions étaient rares, elles n'apparurent nettement qu'après

dix-neuf heures. On peut ainsi se rendre nettement compte de la suite des altérations.

On observe d'abord une transformation partielle des granulations de Nissl en gros grains. Puis survient du gonflement du nucléole et des corpuscules de Nissl pendant que la substance intermédiaire présente des éraillures, mais l'ordination typique est conservée. En même temps les fuseaux chromatiques des dendrites se gonflent, se rapprochent tout comme les corpuscules de Nissl de manière à figurer, suivant l'expression imagée des auteurs, une rangée de saucisses (eine Kette von Würsten).

Ultérieurement le gonflement du nucléole et des granulations atteint son fastigium (à la 4e heure) et l'effritement des corpuscules commence. Le gonflement du nucléole dure jusqu'à la huitième heure, les granulations de Nissl sont plus anguleuses, elles sont encore granuleuses.

Après dix-neuf heures, le noyau a repris son volume normal, quelquefois le nucléole est déformé. Les corpuscules de Nissl sont transformés en fins grains. Le corps cellulaire paraît augmenté de volume.

A la vingt-deuxième heure, aux doses données, la mort de animal est proche : à ce moment le nucléole est très gonflé et les altérations des autres parties du corps cellulaire sont les mêmes que précédemment.

Goldscheider et Flatau ont ensuite étudié l'influence de l'antitoxine en utilisant tantôt celle de Steglitz, tantôt celle de Hochst, dont la puissance est dans la proportion de 100 à 50. C'est-à-dire que la Steglitz-antitoxine est deux fois plus active que la Hochst-antitoxine.

L'antitoxine a été employée en tenant volumétriquement compte de la différence d'action des deux produits : 2 h.-2 h. 3/4-3 h.-4 h.-4 h. 1/2 après l'injection

de tétanotoxine. Puis les animaux ont été sacrifiés : 4-8-9 3 4-18 3 4-22-22 3 4-26 1 4 heures, après la prise de contre-poison. L'antitoxine retarde l'apparition des lésions cellulaires, elle fait par exemple qu'un animal mort 22 heures après l'injection de toxine, et 18 heures 1/2 après celle d'antitoxine, présente des altérations cellulaires semblables à celles que présenterait au bout d'une heure un animal non traité.

Les auteurs s'occupent ensuite de la question de pourcentage : alors que, dans les essais précédents, la dilution de la toxine fut de 4-5 %, ils font des essais à 1 p. 1800-200 et observent des altérations cellulaires sans symptômes cliniques ; ils remarquent en outre que la dilution occasionne un retard dans les divers stades des altérations cellulaires, à telles fins qu'à doses égales une dilution plus forte donne lieu à des symptômes et à des altérations moins marquées, faits depuis longtemps acquis en toxicologie, mais dont on trouve là une démonstration expérimentale très intéressante et typique.

Cette méthode des solutions très diluées permettant à tous les phénomènes de se développer avec plus de lenteur, les auteurs ont pu déterminer de façon plus exacte l'action de l'antitoxine, et ils ont vu son maximum d'action se produire, lorsqu'elle était administrée préventivement, et ne donner que des résultats médiocres lorsqu'elle était injectée longtemps après l'intoxication.

Les conclusions générales, qui sont la partie la plus remarquable du travail, sont les suivantes :

« *1)*. Le poison tétanique détermine chez le lapin « des altérations nutritives caractéristiques des cellules « nerveuses motrices de la corne antérieure, altéra- « tions que la méthode de Nissl permet de mettre en « évidence.

« *2)*. Ces altérations consistent en une augmentation

« de volume avec décoloration du nucléole ; augmen-
« tation de volume, écaillement et résolution en fins
« grains des corpuscules de Nissl et enfin augmenta-
« tion du volume de la cellule.

« *3/.* La série de ces altérations se place dans l'ordre
« suivant :

« Gonflement du nucléole ;

« Aussitôt et presque en même temps, gonflement
« des granulations de Nissl ; ces deux modifications
« pouvant acquérir une très haute intensité ;

« Vient ensuite l'écaillement des corpuscules de
« Nissl, suivant le moment du plus fort gonflement ou
« marchant de pair avec lui ;

« Survient alors la transformation des corpuscules de
« Nissl en très fins grains.

« Le gonflement du nucléole reparaît alors à ce
« moment et cet élément devient souvent anguleux.
« A cette phase le corps cellulaire peut être tout
« entier augmenté de volume ; nous considérons cette
« phase comme caractérisant une tendance, un retour
« vers la normale, car à ce moment on trouve des
« cellules qui ne présentent plus ou presque plus
« d'altérations.

« Lorsqu'aussi la cellule entièrement remplie de fins
« grains ne laisse plus voir de corpuscules de Nissl,
« nous estimons l'altération comme étant plus légère
« que celle qui est exprimée par le gonflement de ces
« corpuscules ; nous croyons en effet que *la cohésion*
« *des amas chromatophiles qui constituent finalement*
« *ce que nous séparons sous le nom de corpuscules ou*
« *granulations de Nissl, peut présenter des oscillations*
« *sans que ces oscillations aient une signification impor-*
« *tante pour la vie de la cellule.*

« La transformation en fins grains ne se montre pas

« toujours ; elle manque principalement lorsque la « solution employée est faible ainsi que lorsqu'il y a eu « injection suffisante d'antitoxine avec influence retar- « dante. Cette altération se remarque au contraire avec « des doses élevées de poison ;

« 4). La série de ces altérations morphologiques est « proportionnelle dans ses détails à la concentration du « toxique et à la dose absolue du poison. Avec les « doses concentrées, les altérations se produisent rapi- « dement de manière que peu après vingt-quatre heures « on trouve déjà du gonflement du nucléole et des « corpuscules, phénomènes qui avec des doses faibles « demandent un plus long temps pour se produire et « demeurent longuement fixés au même stade. Ce qui « se produit aussi avec des solutions très étendues.

« Finalement aussi, avec des doses faibles, les modi- « fications ne reviennent vers la norme qu'après un « temps plus ou moins long (parfois 2 à 3 semaines), « ce qui est indiqué habituellement par la transforma- « tion en petits grains. Les corpuscules de Nissl « reprennent leur aspect normal plutôt que le nucléole « qui conserve son état gonflé avec obstination ;

« 5). La concentration de la solution a son impor- « tance, car à dose absolue égale les solutions concen- « trées déterminent des effets plus considérables ;

« 6). Les cellules nerveuses ne réagissent pas toutes « dans le même temps au poison, on voit en effet sou- « vent coexister côte à côte divers stades de lésions ; « même observation pour la *restitutio ad integrum*. La « réaction individuelle de l'animal joue aussi un cer- « tain rôle ;

« 7). Pour montrer quelle est l'influence de la dilution « sur l'installation des lésions, nous faisons ressortir « qu'avec une dose de 4 à 5 p. 100, déjà après 1-2 heures,

« on pouvait observer des altérations cellulaires, tan-
« dis qu'avec une solution à 3 ‰, les éléments, après
« 23 heures, n'en étaient encore qu'aux premiers stades
« de la réaction.

« 8). Nous considérons les altérations morphologi-
« ques précédemment décrites comme étant caracté-
« ristiques de l'intoxication tétanique, car vraiment,
« ni nous-mêmes dans d'autres essais (malonnitril,
« chaleur, amputations) ni les autres auteurs qui ont
« étudié les mêmes questions n'avons jamais retrouvé
« des résultats semblables ;

« 9). Quels sont maintenant les rapports qui peuvent
« exister, d'après nos essais, entre les symptômes d'in-
« toxication et les altérations morphologiques des cel-
« lules nerveuses ? — Pour ce qui a trait à la rapidité
« et à la durée, les mêmes remarques concernant la
« concentration du poison (4) s'appliquent aux symp-
« tômes, comme elles s'appliquèrent aux altérations
« cellulaires. Nous devons cependant noter quelques
« différences :

« Avec les solutions concentrées, les symptômes
« augmentent de plus en plus de gravité jusqu'à la
« mort, tandis que les altérations morphologiques,
« lorsqu'elles ont atteint leur fastigium, montrent une
« tendance à la *restitutio ad integrum* ; de même, avec
« les solutions étendues, les symptômes peuvent per-
« sister, alors que les altérations morphologiques s'ar-
« rêtent ou même regressent. En deuxième lieu, nous
« voyons correspondre à certaines phases morphologi-
« ques des phases différentes des symptômes d'intoxi-
« cation, et réciproquement.

« Ainsi se restreint la corrélation des symptômes
« d'intoxication et des altérations nutritives, en un rap-
« port assez grossier qui fait qu'une forte dose de poi-

« son augmente leur intensité, et réciproquement. En « dernière analyse, aucune symétrie n'existe entre les « symptômes cliniques et les altérations histologiques.

« *10*). Nous adoptons la même conclusion pour le « malonnitril, la chaleur, et, dans un sens aussi, pour « la strychnine. De nouveau, nous profitons de l'occa- « sion pour insister sur la nécessité qu'il y a de recher- « cher les rapports qui peuvent exister entre les alté- « rations cellulaires telles qu'elles nous sont révélées « par la méthode de Nissl et les symptômes, réflexion « qui s'applique principalement aux observations ana- « tomo-pathologiques.

« *11*). L'antitoxine exerce une action évidente sur les « altérations morphologiques produites par la toxine. « Et cela à tel point que ces altérations sont retardées « à la fois dans leur évolution et dans leur terminaison, « et qué, le cas échéant, après une injection précoce et « à haute dose, la restitution marche très vite. L'in- « fluence retardante était prépondérante avec les solu- « tions concentrées et avec les solutions étendues, si on « laissait écouler quelque temps. Cette influence se « manifeste avec les doses étendues données avant, « pendant ou après. (Féré, de Bordeaux, a vu lui aussi, au cours de recherches sur la diphtérie aviaire, l'administration de sérum antitoxique faciliter les phénomènes de réparation cellulaire).

« *12*). Ces remarques sont une preuve que l'anti- « toxine n'influence qu'indirectement les cellules ner- « veuses, lorsque cette antitoxine est occupée à neutra- « liser la toxine et qu'elle conduit au dehors de la « cellule nerveuse le quantum de la toxine qui s'y « était fixé, car les phénomènes conservent la même « marche.

« *13*). Quant à la question de savoir quelle est la signi-

« fication des altérations morphologiques, il ne nous « est pas possible d'y répondre avec précision. Les mo- « difications structurales décrites ne présentent aucune « correspondance avec les symptômes; il n'est donc pas « possible de savoir si les altérations sont l'expression « d'une formation d'antitoxine dans les corps cellu- « laires.

« Nous avons avec la strychnine trouvé les mêmes « modifications bien qu'il soit certain que dans le strych- « nisme l'organisme ne fabrique aucun anti-corps. Mal- « gré que l'injection artificielle d'antitoxine ait une « influence sur les altérations morphologiques des cel- « lules, il faut cependant remarquer qu'il y a là, non « une influence directe, mais une influence indirecte, « c'est-à-dire produite par une diminution du toxique. « Les altérations morphologiques comme le gonflement « du nucléole et des corpuscules de Nissl sont assuré- « ment le résultat d'un processus chimique qui ne peut « être que la combinaison de la toxine avec la cellule « nerveuse. Le motif de cette combinaison est suffisam- « ment donné par ce fait qu'il existe dans la cellule « nerveuse des groupements atomiques qui ont une « affinité pour certains groupements atomiques du poi- « son tétanique. Nous devons en dire autant de la « strychnine qui donnant lieu à de semblables modi- « fications doit permettre d'inférer que ces altéra- « tions sont en rapport avec une action chimique « semblable sur des groupements atomiques. Que ces « faits soient accidentels ou nécessairement sembla- « bles, il n'en reste pas moins qu'altérations chimiques « et morphologiques correspondent toutes deux à une « hyperexcitabilité de la cellule.

« Une nouvelle conséquence de notre manière de « voir est que le processus chimique de la combinaison

« toxique dure aussi longtemps qu'il est nécessaire « pour que la provision contenue dans la cellule ait été « épuisée par l'affinité. Dès que ce temps est écoulé, la « restitution commence. Cette restitution pour être « complète demande un certain temps, en particulier « pour le nucléole. Si l'on a injecté beaucoup de toxine, « les affinités sont rapidement épuisées et la restitution « survient beaucoup plus vite. Avec peu de toxine, au « contraire, l'affinité met beaucoup plus longtemps à « s'épuiser, le processus chimique de la combinaison « toxinique dure longtemps et la restitution est, elle « aussi, longue. Cette restitution peut alors finalement « gagner le dessus, avant que les affinités soient épui- « sées, vu que les combinaisons se font peu à peu.

« L'injection artificielle d'antitoxine neutralise dans « le corps cellulaire toute la provision de toxine fixée « et à ce moment les éléments nerveux reviennent à « leur état primitif et la restitution marche rapidement. « Mais l'antitoxine ne neutralisant qu'une partie de la « toxine, le processus de la combinaison chimique toxi- « nique marche lentement, d'où un retard dans les mo- « difications morphologiques.

« Nous ne contestons pas que cet essai d'explication « présente encore des lacunes. Mais c'est une raison de « plus pour fouiller encore le sujet, pour reviser nos « idées sur les phénomènes importants qui se passent « continuellement dans la cellule et sur lesquels nos « connaissances sont encore bien minimes. »

Les recherches si complètes de Goldscheider et Flatau, celles antérieures de Beck, Marinesco, Nissl, Nageotte et Ettlinger nous montrent déjà que les altérations des cellules nerveuses ne sont pas une simple vue de l'esprit et infirment complètement l'opinion émise par Courmont, Doyon et Paviot (Des prétendues

lésions médullaires dans le tétanos expérimental. (*Bulletin de la Société de biologie*, 31 juillet 1897).

Il nous reste à examiner quelques-unes des propositions formulées par Goldscheider et Flatau dans leurs conclusions. Dans leur troisième proposition, les auteurs considèrent la transformation en fins grains des corpuscules de Nissl comme une altération plus légère que le gonflement des mêmes corpuscules. Il ne faut voir là évidemment qu'une simple hypothèse sans démonstration évidente, mais à laquelle nous ne saurions souscrire, parce que en premier lieu les auteurs la réfutent eux-mêmes lorsqu'ils disent immédiatement après que cette transformation en fins grains « manque princi- « palement lorsque la solution toxique employée est « faible ainsi que lorsqu'il y a eu injection suffisante « d'antitoxine » et que « cette altération se remarque « au contraire avec des doses élevées de poison. » En deuxième lieu parce que tout démontre que la tranformation en fins grains est, à n'en pas douter, l'expression du stade qui précède immédiatement la disparition des granulations chromatophiles, c'est-à-dire la chromatolyse. Il me semble au contraire que le gonflement des corpuscules de Nissl doit être considéré comme étant l'expression d'une tentative de résistance et que c'est au moment où cette résistance devient impossible que ces corpuscules se résolvent en fins grains. Cela ne veut pas dire que la chromatolyse soit alors inévitable, les amas granuleux pouvant se reformer de nouveau par conglomération.

Nous croyons aussi devoir faire les plus grandes réserves au sujet de la huitième proposition dans laquelle Goldscheider et Flatau considèrent les altérations qu'ils observèrent comme caractéristiques de l'intoxi

cation tétanique. Je cherche encore quel point peut leur paraître caractéristique. Laissons de côté les amputations qui donnent lieu à des altérations secondaires dont le mécanisme est entièrement autre, mais avec le malonnitril et la chaleur peuvent-ils vraiment dire qu'ils ont obtenu quelque chose de différent? Evidemment les figures qu'ils donnent sont absolument dissemblables, mais j'y verrai plutôt une raison dans le fait que les altérations dessinées ne représentent pas le même stade, que les agents employés n'ont pas la même valeur morbide, et que surtout les conditions dans lesquelles ils ont fait leurs essais avec la tétanotoxine sont bien meilleures. Les séries y sont parfaitement ordonnées, la voie de pénétration a toujours été la même, ce qui n'a pas eu lieu pour le malonnitril, qu'ils ont d'ailleurs beaucoup moins complètement étudié. D'ailleurs, Nageotte et Ettlinger, Marinesco, étudiant la tétanotoxine et beaucoup d'autres poisons à effets cliniques dissemblables, ont obtenu des altérations cellulaires semblables. Je crois donc que les altérations déterminées sur les cellules nerveuses par la tétanotoxine n'ont vraisemblablement rien de spécifique en ce sens, et c'est en somme le seul qui importe en l'espèce, que sur le simple examen de préparations, il n'est pas permis d'affirmer que l'on se trouve en présence d'un cas d'intoxication par le tétanos. Quant à la fissuration signalée par Nageotte et Ettlinger, elle me paraît avoir son équivalent dans « les éraillures de la substance intermédiaire », mais d'autre part les recherches de ces auteurs ne présentant pas le même degré de rigueur scientifique, ni la même ordonnance, nous pensons que la lésion fissuration, certainement indéniable, doit tenir à des conditions expérimentales toutes différentes.

Reste le gros point de savoir si vraiment la tétanotoxine entre en combinaison chimique avec certains groupements moléculaires de la cellule? Metschnikoff (*Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XII, nos 2 et 4), Marie (*Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XI, no 7; t. XII, no 2), Roux et Borrel (*Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XII, no 4), Danysz (*Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XIII, no 2) ne le pensent pas, et assimilent la fixation de la toxine sur la substance cérébrale au dépôt d'une matière colorante sur un tissu. Cette comparaison n'exprime pas exactement ce qu'elle veut dire, en ce sens que les bains ne sont pas toujours susceptibles d'enlever toute la matière colorante, et qu'avec certains colorants, il arrive un moment où, tout excès ayant disparu, de nouveaux bains ne seront pas susceptibles d'enlever de nouvelles parcelles colorantes du tissu. M. J. Danysz a entrepris une série de recherches, fort intéressantes d'ailleurs, et qui lui ont donné les résultats suivants : les quantités de tétanotoxine fixées par le cerveau sont d'autant plus grandes que le liquide d'émulsion exerce une action modifiante moins énergique sur le cerveau. Elles sont ainsi plus considérables, d'abord avec l'eau physiologique, un peu moins avec l'eau distillée, très peu avec l'eau salée à 10 %. La fixation de la toxine par la substance cérébrale est instable (Metschnikoff), car la toxine diffuse dans les liquides de macération, et cette diffusion est d'autant plus grande que le liquide exerce une action plus énergique sur la substance.

Et maintenant, fait qui prouve bien ce qu'a de chancelant la comparaison de la fixation de la toxine à un simple dépôt : « Il semble que la diffusion n'est pas complète, qu'il reste donc un peu de toxine fixée à la substance cérébrale d'une autre façon que celle qui a passé dans les liquides. » Nous serions tenté de voir là

au contraire une confirmation de l'hypothèse des affinités chimiques de Goldscheider et Flatau, en regardant la partie « fixée d'une autre façon » comme la partie nécessaire à la combinaison chimique. D'ailleurs, dans des *macérations* et des *émulsions*, le fait du passage de substances actives dans le liquide n'implique nullement la négation des affinités chimiques, si la combinaison n'est pas stable ; non plus si surtout cette combinaison est elle-même toxique, car qui dit fixation ne dit pas neutralisation ; la cellule nerveuse peut évidemment modifier peu à peu le facteur toxique mais elle ne le peut que progressivement, et macération et émulsion équivalent à désagrégation des tissus et de leurs éléments constitutifs ; ce qui prouve d'ailleurs, outre mesure, qu'il y a plus qu'un dépôt, c'est que les liquides qui ont le plus d'action sur la substance cérébrale c'est-à-dire ceux qui la désagrègent, qui dissolvent le mieux ses éléments cellulaires lui enlèvent le plus de toxine. Ne voyons-nous pas le même fait se produire sur l'hémoglobine des globules rouges ? Sans une action chimique, nous ne saurions comprendre, en l'état actuel des choses, l'action d'un poison sur l'organisme et nous ne pouvons excepter la tétanotoxine de la définition couramment admise pour les poisons, définition qui en fait des substances capables de produire « une modification dans la constitution chimique. » (H. Roger. *Les Intoxications*, Traité de pathologie générale de Bouchard, t. I.)

Pour d'autres toxines microbiennes, Féré (Congrès international de médecine, Paris 1900), un jour après l'intoxication diphtéritique, a vu dans les cellules nerveuses de la moelle lombaire de la disparition de la substance chromatophile. Au quatrième jour, un grand nombre de cellules sont en chromatolyse. Il a observé

aussi que l'injection de sérum permet la réparation des cellules lésées.

Lugaro (Alterazioni delle cellule nervose nella pesta bubonica sperimentale. *Rivista di patologia nerv. e ment.*, 1897, fasc. 6), en inoculant la peste bubonique par voie intrapéritonéale et par voie sous-cutanée, n'a constaté aucune altération lorsque la mort survint 24-48 heures après l'infection. Après 6 jours, les cellules motrices de la corne antérieure montraient de la chromatolyse périphérique, le corps cellulaire avait perdu en certains endroits ses contours, était déformé, augmenté de volume; en ces points, la substance chromatique avait disparu, quelques dendrites présentaient de la chromatolyse. Avec l'hématoxyline de Delafield, l'auteur vit aussi que la substance fondamentale était altérée et que son réseau était désordonné. Le noyau était normal. Mêmes altérations au niveau des cellules cordonales.

Les altérations étaient encore plus marquées dix jours après l'infection. Aucune cellule motrice de la moelle n'était normale : partout chromatolyse du corps cellulaire, coloration diffuse et diminution de volume du noyau. Plus tard encore, cellule œdématiée, présentant de grosses lacunes entre lesquelles on trouve des vestiges de la substance chromatique, noyau ridé et fortement coloré (homogénéisation avec atrophie de Sarbo).

Babès (Ueber den Einfluss der verschiedenen Infectionen auf die Nervenzellen des Rückenmarks. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1898, nos 1-2-3), après inoculation de cultures pesteuses, a vu dans les cellules motrices de la moelle une disparition précoce des granulations de Nissl, de telle sorte qu'il n'existait plus qu'un réseau coloré avec des vacuoles, avec un noyau gonflé et pâle. Avec la toxine pesteuse à haute dose déterminant une

mort rapide, sans phénomènes réactionnels, les altérations étaient plus cellulaires ; au contraire avec survie, plus interstitielles : cellules de la corne antérieure pâles, chromatolyse, formation de vacuoles et souvent gonflement du noyau, du nucléole et des prolongements.

Dans la lèpre tubéreuse, Babès a rencontré des bacilles non seulement dans les cellules des ganglions spinaux, mais encore dans les grandes cellules motrices de la corne antérieure de la moelle, sans qu'il y ait eu cependant des altérations remarquables de ces cellules et sans symptômes cliniques pendant la vie. Les autres cellules de la moelle présentaient une disparition des éléments chromatophiles, toutes les lésions étant semblables à celles qu'il nota dans les formes nerveuses de la lèpre.

Dans les cas de dothienenthérie et de diphtérie ayant eu une longue durée, Babès a rencontré des altérations des grandes cellules des groupes médians de la substance grise de la moelle : disparition de la substance chromatophile, vacuoles dans le corps cellulaire et dans le noyau, disparition du nucléole.

Babès pense que les microbes ne font pas courir grand danger à la cellule nerveuse et que les lésions de cette cellule sont surtout dues à leurs toxines : « Les altérations des cellules nerveuses sont fonction de la nature du microbe, du degré de sa virulence et aussi de la force de résistance de la cellule. De telle sorte qu'il n'est pas possible de décrire des lésions cellulaires uniques et caractéristiques mais tout un complexus d'altérations cellulaires, péri-cellulaires, vasculaires et névrogliques variant suivant les virus et la durée de leur action. »

Ces conclusions très sages sont d'ailleurs corroborées en tous points par la clinique qui nous montre que,

dans les infections aiguës, les réactions nerveuses sont essentiellement affaire de terrain ; nous voyons, par exemple, les toxines de la scarlatine, de la grippe, de la fièvre typhoïde modifier d'une manière défavorable le pronostic de l'épilepsie en augmentant sans doute l'excitabilité morbide de la zone motrice de l'écorce cérébrale pour J. Voisin (*Semaine Médicale*, 1901, n° 12, p. 91) en déterminant peut-être des lésions cellulaires.

En deuxième lieu, dans les affections nerveuses, l'étiologie est toujours si complexe que généralement sauf très rares exceptions (la chorée principalement), une seule atteinte infectieuse ou toxique est insuffisante. C'est pourquoi la clinique ne peut pas nous permettre non plus de dissocier d'une manière suffisamment précise les diverses causes d'altérations cellulaires et que seule l'expérimentation peut étayer les notions de caractère et de spécificité.

Les études concernant les altérations cellulaires dues à la rage sont aujourd'hui extrêmement nombreuses, tout en ayant revêtu dans ces derniers temps un caractère particulier depuis que Babès (1899-1900. Acad. de méd., *C. R.*), van Gehuchten et Nelis (1898-1900, *Semaine médicale,* 1900) ont tenté de les appliquer à l'établissement d'un diagnostic précoce de la maladie.

Babès, le premier en 1893, a décrit des altérations des cellules nerveuses dans la rage du chien, sous forme de chromatolyse périphérique, il pensait même à cette époque avoir découvert le microorganisme de cette affection.

Lyssa décrit du gonflement du noyau qui est clair-obscur (hell-dunkel?), granuleux, le nucléole est pâle et gonflé.

Marinesco, en 1897 (*Presse médicale,* 1897, n° 8), montre que les altérations dans les cellules motrices de la

corne antérieure commencent par de la chromatolyse périphérique tout comme à la suite de la ligature de l'aorte abdominale, mais avec cette différence que la portion « chromatolysée » est occupée par un réseau chromatique très fin et que quelquefois, à la périphérie, on voit subsister une couronne plus ou moins dense de granulations de Nissl. Dans beaucoup de cellules, on voit qu'autour du noyau les granulations de Nissl sont déformées. Le noyau lui-même se colore très vivement. Mais ces altérations sont proportionnelles à l'intensité du virus. Avec un virus très dilué, en effet, les altérations se présentent sous un aspect tout différent, car elles sont plus diffuses.

Sabrazès et Cabannes (Note sur les lésions des cellules nerveuses de la moelle dans la rage humaine. *Nouv. Iconog. de la Salpêtrière*, 1897, n° 3) ont étudié par la méthode de Nissl la moelle cervicale d'un homme de 37 ans mort de rage. Les cellules les plus altérées étaient celles de la corne postérieure et du groupe médian postérieur de la corne antérieure ; les cellules antérieures ne montraient que de très minimes altérations. Dans les cellules très altérées, les prolongements protoplasmiques avaient disparu et ultérieurement elles ne présentaient plus ni granulations de Nissl, ni noyau. Les cellules de la corne antérieure montraient depuis un simple raccourcissement de leurs prolongements protoplasmiques jusqu'aux lésions les plus graves : chromatolyse périphérique, centrale ou segmentaire, vacuolisation, changement de place du noyau et finalement gonflement du spongioplasma, du noyau et de la membrane nucléaire. Ces altérations se rapprochent de celles obtenues expérimentalement par Marinesco, la marche de la chromatolyse est généralement centripète.

Marinesco, Kempner et Pollack, Ossipoff ont étudié

l'influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central. Il reste bien entendu qu'il s'agit là des accidents provoqués par les produits de sécrétion du Bacillus botulinus de van Ermengen (1896-1897), c'est-à-dire par un des facteurs particuliers de l'intoxication alimentaire, et qu'il demeure admis que l'expression botulisme exprime une intoxication d'un ordre très général dans laquelle le B. botulinus n'entre que pour une part ou même peut ne pas entrer du tout.

La toxine botulinique localise principalement ses effets sur le système nerveux central : troubles visuels (ptosis, mydriase), dysphagie, aphonie, troubles de la miction, paralysies et parésies.

Marinesco, examinant le système nerveux central des animaux sur lesquels expérimenta van Ermengen (chat et singe), a trouvé de profondes altérations dans la moelle et dans le bulbe (Marinesco, *Bulletin de la Société de biologie*, 1896, p. 989 ; *Presse médicale*, 1897, n° 8) et peu de modifications dans le cerveau et dans les noyaux des nerfs crâniens.

Les altérations étaient surtout marquées dans le groupe des cellules de la corne antérieure de la moelle.

Dans un premier stade, on note de la chromatolyse périphérique dont on peut suivre tous les différents stades ; en second lieu, les cellules perdent leur aspect stratifié et augmentent légèrement de volume, les prolongements protoplasmiques se raréfient ; enfin la substance achromatique étant détruite, des vacuoles apparaissent dans l'intérieur du corps cellulaire dont les contours, sous l'influence des neuronophages, deviennent sinueux et irréguliers. Dans quelques cellules, Marinesco a observé de la coagulation du

protoplasma, l'hémorragie intra-cellulaire. Noyau et nucléole restent généralement intacts.

Kempner et Pollack (Die Wirkung des Botulinustoxins, *Deutsche medic. Wochensch.*, 1897, n° 32), injectant chez le chat, le lapin, le cobaye, la toxine de Brieger et Boer (méthode de préparation indiquée in *Deutsche medic. Wochensch.*, 1896, n° 49), ont obtenu les mêmes résultats que Marinesco, sauf sur ce point, qu'avant le premier stade indiqué par Marinesco (raréfaction des corpuscules de Nissl), ils ont observé une période pendant laquelle les corpuscules de Nissl étaient tuméfiés puis présentaient ensuite de la désordination. Enfin, ils ont remarqué que l'altération débutait non sur toute la périphérie de la cellule, mais sur un point particulier. Ils ont observé la tuméfaction et la coloration du noyau et du nucléole, coloration très intense de ce dernier.

Dans l'intoxication chronique chez le chat, Kempner et Pollack ont observé, après deux-trois mois, qu'une partie de la cellule prenait un aspect foncé homogène et une résolution de son contenu en une fine poussière. Le noyau demeure normal, bien qu'un peu gonflé. Enfin, dans une dernière étape, la cellule est complètement détruite; seul, le nucléole, atrophié et périphérique, est encore visible. Toutes les cellules de la corne antérieure ne présentent pas la même intensité d'altérations.

Les auteurs ont voulu se rendre compte ensuite si l'antitoxine botulinique de Kempner (voir Kempner et Schepilewsky, *Zeitschrift für Hygiene*, 1898, p. 213) était susceptible de protéger les cellules nerveuses contre la dégénération. Ils ont pu se rendre compte que le sérum était préventif, qu'administré un jour après l'intoxication il rendait la santé aux animaux, même

lorsque les altérations des cellules nerveuses étaient profondes, qu'il était capable de faire regresser les altérations cellulaires.

Les essais de Ossipoff (Influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 769) ont été entrepris surtout dans le but d'éclairer les notions de la neuronophagie, sur laquelle ne s'entendent pas les auteurs qui étudièrent l'action de la toxine botulinique. Ses expériences ont porté sur le cobaye, le chat et le singe (intoxication subaiguë).

Ossipoff a constaté la même progression des lésions que Marinesco : lésions maxima dans la corne antérieure, puis moins intenses dans le bulbe et faibles dans l'écorce cérébrale. Comme Kempner et Pollack, il a vu que les lésions cellulaires diffèrent un peu, suivant les espèces animales.

Chez le cobaye gonflement et désordination des corpuscules de Nissl ; transformation en fins grains des corpuscules, puis chromatolyse, le tout débutant par la périphérie. La chromatolyse étant complète, le protoplasma prend un aspect homogène, mais dans une partie de la cellule seulement, l'autre partie conservant des corpuscules de Nissl modifiés (fins grains). Les prolongements sont déformés, ratatinés, certains disparaissent. La cellule se vacuolise, puis disparaît.

Noyau et nucléole restent intacts, dit Marinesco, mais seulement dans les régions où les altérations sont peu profondes ; mais dans la moelle, Ossipoff voit ces éléments et surtout le noyau s'altérer presque dès le début : ils se colore fortement, le nucléole est tumifié, puis le noyau s'atrophie, devient périphérique ; dans certains cas, noyau et nucléole disparaissent. Dans l'écorce cérébrale, l'altération ne va pas au delà de la

transformation en fins grains des corpuscules de Nissl.

Chez le chat, avant d'atteindre toute la périphérie, la chromatolyse commence par un des pôles de la cellule. Chez le singe enfin, les altérations sont très peu avancées en raison de la sensibilité toute particulière de cet animal (Macacus Rhesus) pour la toxine botulinique. Ces altérations ne dépassent guère le stade de transformation des corpuscules de Nissl en fins grains. A noter seulement que l'auteur a observé dans quelques cellules de la chromatolyse centrale.

Ossipoff regarde les vacuoles comme causées par la neuronophagie, et il dit en terminant :

« Je ne vois pas de raisons suffisantes pour lesquelles « les altérations qu'on observe dans les cellules ner- « veuses, produites par la toxine botulinique, puissent « être considérées comme spécifiques au botulisme et « différentes des modifications produites par toute autre « toxine, tétanique ou diphtéritique par exemple. Il est « possible que dans le botulisme les changements soient « plus intenses et plus étendus. »

Ici encore les faits parlent d'eux-mêmes, et qu'il s'agisse de venins, de toxines ou de virus, les corpuscules et les granulations de Nissl nous montrent les mêmes modifications devant les causes nocives. Si, dans certains cas et dans certains essais, la réaction paraît n'être pas la même, l'analyse des conditions d'expérimentation et d'observation nous montre que c'est parce que ces essais ne sont pas comparables. Dans les bonnes séries, dans celles où toutes les données sont respectées, nous voyons toujours la même suite, le même ordre. Les lésions ne paraissent diffuses que lorsque aussi l'administration de l'agent causal est diffuse.

Nous voyons apparaître, cependant, ici deux condi-

tions nouvelles : la fissuration, la vacuolisation. Sur la fissuration nous serons très bref. Elle semble indiquée en termes différents par les différents auteurs, il lui manque aussi la constatation unanime. Est-elle une réalité ou une apparence, est-elle l'indice d'une disparition sur place d'une partie de kinétoplasma, ou l'indice d'une destruction de la trame protoplasmique ? Ou bien n'est-elle qu'un artifice de préparation ?

Les travaux les plus récents, la direction un peu nouvelle des études de neuro-histologie, permettent de prévoir que, conformément à l'opinion d'Ossipoff, il sera possible d'affirmer à brève échéance que la vacuolisation est une des conséquences de la neuronophagie.

CHAPITRE XIII

Lésions dues aux intoxications complexes ou mal connues.

Nous arrivons ici aux intoxications complexes ou, plus généralement, aux causes complexes d'altération cellulaire. Nous n'estimons pas utile d'insister beaucoup sur ce point ; l'urinémie, appellation plus exacte que celle d'urémie, sous laquelle nous réunissons les cas de ligature des uretères et d'ablation des deux reins, est une intoxication qui, à l'estimation de tous les auteurs, réunit de nombreux facteurs toxiques ; il en est de même de la pellagre, de la décapsulation, de l'éclampsie et du diabète. Dans l'asphyxie et la submersion, il est difficile de dire ce qui appartient à l'acide carbonique en excès et à la privation d'oxygène. Nous dirons ultérieurement ce que nous croyons qu'il faut penser sur l'étiologie du délire aigu et de la confusion mentale, cette dernière maladie étant prise dans le sens du « Wahnsinn » de l'école de Vienne, de la paralysie générale, des causes d'adultération dans les encéphalites suppurées, et nous terminerons par une comparaison des altérations cellulaires de la démence, démence précoce, et de la sénilité, véritable début de démence physiologique.

Acquisto et Pusateri (Sull' anatomia nervosa degli elementi nervosi nell' uremia acuta sperimentale. *Rivista di patologia nerv. e ment.*, 1896, n° 10), pour dé-

terminer l'urémie aiguë, font la ligature des uretères à deux chiens qui survécurent, l'un 68 et l'autre 96 heures. Par la méthode de Golgi, ils ont constaté dans un certain nombre de cellules de l'écorce cérébrale de l'atrophie variqueuse des dendrites. Les petites cellules pyramidales présentaient des altérations de forme et étaient arrondies. La méthode de Nissl leur montra des altérations évidentes de toutes les cellules de l'écorce. On trouvait principalement une transformation générale des corpuscules de Nissl en petits grains et cela d'abord au centre du corps cellulaire dans le plus grand nombre de cellules et dans les autres à la périphérie. Ultérieurement, le noyau devenait très coloré et homogène. Mêmes altérations dans les cellules de la moelle, la chromatolyse y avait un début périphérique.

Sacerdoti et Ottolenghi (Sulle alterazioni degli elementi nervosi nella discrasia uremica sperimentale. *Rivista di patologia nerv. e ment.*, 1897, n° 1), après extirpation des deux reins chez le chien et chez le lapin, ont pu voir l'état variqueux des dendrites dans l'écorce cérébrale, mais la méthode de Nissl ne leur a révélé aucune altération cellulaire. La moelle ne fut pas examinée.

Nageotte et Ettlinger (Lésions des cellules nerveuses au cours de diverses intoxications et auto-intoxications. *Presse médicale*, 1898, n° 25, p. 146), après double néphrectomie chez un chien (les deux reins furent enlevés à onze jours d'intervalle) suivie de mort au cinquième jour, ont trouvé dans la moelle du gonflement du protoplasma avec fragmentation de la chromatine et quelques fissures. Le processus chromatolytique paraît, sur les figures de ces auteurs, avoir un début périphérique. Dans l'écorce cérébrale, mêmes altérations, mais pas de fissures.

Ces résultats sont donc incertains ; il faut d'ailleurs remarquer que certains ne sont point comparables et que la ligature des uretères est loin de correspondre à l'ablation des deux reins. Il y a entre les deux la différence qui existe entre une opération très grave et une opération moins grave. De plus, l'intoxication n'est point égale dans les deux cas parce que le rein fabrique lui-même des toxiques, opère des synthèses et que surtout il est le siège d'une sécrétion interne. La ligature des uretères serait sans doute comparable aux cas d'insuffisance rénale passagère, l'ablation des deux reins aux cas d'insuffisance rénale terminale des scléroses rénales anciennes.

Il y aurait là d'ailleurs un certain nombre de points à fouiller, à préciser. Il serait intéressant, par exemple, d'étudier les altérations de la cellule nerveuse consécutivement aux injections intra-veineuses d'urines de diverses compositions, c'est-à-dire d'urines normales et d'urines pathologiques et de contrôler les résultats en faisant comparativement des injections de sérum normal et de sérum d'animaux ayant subi l'ablation des deux reins ou la ligature des uretères.

Les altérations consécutives à la décapsulation ont été étudiées presque au même moment par Donetti (*Journal neurologique*, 1897, p. 566) et par Nageotte et Ettlinger (*Bulletin de la Société de Biologie*, 28 novembre 1896, *Presse Médicale*, 1898, n° 25, p. 146). Ces derniers auteurs ont décapsulé quatre chiens, chacun en deux séances à quelques jours d'intervalle. La mort survint en 18-40 heures, 2-7 jours (dans le dernier cas, le chien fut guillotiné mais la mort naturelle était proche). Dans toute l'étendue du névraxe, il existe très peu d'éléments cellulaires qui soient sains. On observe d'abord du gonflement de la cellule et de ses prolonge-

ments et un léger degré de chromatolyse périphérique. En même temps apparaissent des fissures dirigées dans le sens des fibrilles cellulaires et apparaissant dans les corps cellulaires d'abord, dans les prolongements ultérieurement. La substance chromatique perd ensuite son ordination normale.

Dans un deuxième stade, Nageotte et Ettlinger observent du ratatinement de la cellule et de ses prolongements, la disparition de plus en plus marquée des corpuscules de Nissl sauf dans les prolongements qui conservent leurs fuseaux.

Les cellules cérébrales sont plus atteintes encore, leurs fissures sont plus profondes, la chromatolyse est de bonne heure généralisée, le noyau est gonflé, ses contours sont irréguliers.

L'extirpation d'une seule capsule ne détermine aucune altération cellulaire, et des expériences de contrôle ont permis à Nageotte et Ettlinger de mettre les lésions précédemment décrites sur le compte de la seule ablation double.

Les travaux de ces dernières années ont montré la complexité des causes de la pellagre. L'altération du maïs primitivement désignée sous le nom de verdet est en réalité due à l'*aspergillus glaucus* et surtout au *penicillum glaucum* comme l'ont montré les dernières recherches de Carraroli. Mais à côté de ces moisissures on trouve des microorganismes : *Bacillus maïdis* de Cuboni, *bacillus mesentericus fuscus*. Ce sont les poisons secrétés par ces divers agents qui déterminent l'ensemble symptomatique désigné sous le nom pellagre.

Lombroso a isolé une huile rouge, une oléorésine, des résines et des bases qu'il désigne sous le nom de maïsine Selmi, Husemann et Cortez, etc. ont confirmé ces résultats.

Les altérations dues à la pellagre ont été étudiées par Babès et Sion, Righetti (*Rivista di patologia nerv. e ment.*, 1899, n° 10), Marinesco (*Bulletin de la Société de biologie*, 1er décembre 1899, *Presse médicale*, 1900, n° 41).

Ces altérations sont généralisées à toute l'écorce cérébrale. Les cellules sont arrondies, globuleuses, hypertrophiées, privées d'un certain nombre de leurs prolongements La chromatolyse est partielle ou généralisée et, dans ce dernier cas, la cellule est homogène. Les corpuscules de Nissl restants, lorsque la chromatolyse est partielle, sont déformés, jetés pêle-mêle. Avec la chromatolyse généralisée, la cellule a perdu toute trace de granulation, elle se colore en bleu homogène, il y a « achromatose ». Le noyau est très souvent périphérique; lorsqu'il reste central, il reste presque toujours bordé d'une zone chromatique et conserve sa forme normale; périphérique, au contraire, il est déformé. Enfin, les cellules en état ou en voie d'achromatose se remplissent de granulations jaunâtres.

Les cellules des noyaux bulbaires sont également touchées.

Righetti, dans un cas de psychose pellagreuse avec polynévrite, a observé les mêmes altérations. Il avait pensé que ces altérations cellulaires étaient consécutives, c'est-à-dire secondaires aux altérations de la fibre nerveuse, et Marinesco adopte en somme, à peu de chose près, au point de vue de la pathologie générale, la même opinion, puisqu'il considère le poison pellagreux comme agissant plus particulièrement sur les prolongements.

En somme, ces lésions de la pellagre sont extrêmement graves, puisque Marinesco nous a appris que l'état d'achromatose signifie perte irréparable de la cellule.

J'en viens maintenant à des causes d'altérations moins connues encore, et je mettrai parmi elles d'abord la submersion. La submersion paraîtra n'être guère à sa place au milieu de causes plutôt chroniques; mais si nous lui assignons ce rang, c'est parce que la mort y paraît être due à des causes multiples, au premier rang desquelles il faut placer l'excès d'acide carbonique et le défaut d'oxygène. D'ailleurs, dans notre énumération, il ne faut pas voir une question doctrinale ; comme nous l'avons déjà dit, nous classerons plutôt les causes que les effets.

Submersion. — Deux lapins, pesant l'un 1750 grammes, l'autre 2050 grammes, sont submergés dans un bocal rempli d'eau à 5 h. 55'. La mort survient chez le premier à 5 h. 58', c'est-à-dire 3' après le début de l'immersion ; chez le deuxième, qui se débattit beaucoup moins que le premier, elle ne survint qu'après 5', à 5 h. 40 Aussitôt après la mort, les animaux sont retirés et leurs centres nerveux sont placés dans l'alcool pour le Nissl.

Dans la moelle (région cervicale), dans le bulbe, chromatolyse périphérique d'abord sur une très mince zone : les corpuscules de Nissl sont transformés en très fins grains qui prennent mal le bleu. Noyau plus vivement coloré que normalement. Nucléole sain. Les prolongements sont normaux, ils ont conservé leurs fuseaux chromatiques. Quelques très rares cellules ont leur noyau périphérique.

A mesure qu'on avance vers les parties supérieures du bulbe, les altérations diminuent; il n'y a plus de chromatolyse périphérique ou, du moins, cette chromatolyse est à peine sensible. Le noyau se colore encore beaucoup trop vivement. Dans quelques cel-

fuies, à la région supérieure du bulbe, cette coloration du noyau est extrêmement intense, mais il n'y a là rien de semblable à l'homogénéisation.

Dans le cerveau, nous rencontrons trois formes ou mieux trois stades de l'altération cellulaire : dans l'écorce chromatolyse irrégulière, mais à prédominance périphérique. Les corpuscules de Nissl qui persistent sont très faiblement colorés, jetés pêle-mêle, en partie indistincts. Il est impossible de voir où finit exactement le noyau qui est sale, paraît petit. Le nucléole est faiblement teinté, petit, irrégulier. Les prolongements ont conservé leurs fuseaux.

Dans la corne d'Ammon, dans quelques cellules, corpuscules de Nissl, en partie transformés en fins grains. Les corpuscules qui demeurent dans ces cellules et tous ceux des autres cellules sont en conglomération, le colorant les a vivement teintés sans laisser d'intervalles clairs. Le noyau est gros, périphérique, souvent irrégulier, assez normalement coloré ; le nucléole est petit et pâle. Les fuseaux des prolongements sont faiblement teintés.

Ces lésions étaient exactement semblables dans le cerveau des deux lapins. Chez le deuxième, qui survécut plus longtemps, on observa seulement cette différence que la chromatolyse, dans les cellules de la moelle, était plus marquée, et que les altérations cellulaires étaient aussi marquées à la région supérieure qu'à la région inférieure du bulbe. Faut-il voir là l'impression dans la cellule d'une résistance plus marquée ? Le premier animal étant mort plus vite, la circulation sanguine a duré moins longtemps, et les matériaux toxiques charriés par le sang ont exercé, sans doute, une action nocive moins prolongée sur les éléments cellulaires.

Chez des lapins étranglés à l'aide d'une pince hémostatique placée sur la trachée, j'ai trouvé des altérations dans les cellules du bulbe et de l'écorce cérébrale. Le corps cellulaire avait perdu son aspect anguleux et était arrondi. Les prolongements, indemnes, montraient de bons fuseaux, mais dans le corps cellulaire on notait une transformation en fins grains des corpuscules de Nissl de la périphérie ; ceux de la région périnucléaire étaient fortement colorés, augmentés de volume, et le colorant avait pénétré dans les intervalles. Le noyau très volumineux était parsemé d'amas granuleux et présentait un aspect sale. Le nucléole était normal.

Dans la mort par précipitation d'une hauteur de douze mètres environ, sans chute sur le crâne, je n'ai rencontré aucune altération, sauf que quelques cellules étaient plus fortement teintées que de coutume.

Dans le diabète, comme il l'avait déjà noté pour la lèpre, la pellagre, Marinesco a trouvé les cellules pyramidales atteintes d'achromatose : plus d'éléments chromatophiles, cellule bleu pâle ou incolore, noyau atteint d'homogénéisation avec atrophie, cellule volumineuse avec dépôt de granulations jaunâtres.

Dans un cas d'éclampsie, Anglade et Poux (Congrès français des médecins aliénistes et neurologistes, Marseille 1899) ont pu constater dans l'écorce cérébrale de la chromatolyse qui correspond pour eux à l'épuisement de la cellule (la malade succomba après une série d'attaques) et une déformation très accusée de la cellule qui est la conséquence d'un processus destructif. Or, les auteurs insistent tout particulièrement sur la présence de certaines cellules autour des cellules pyramidales. Il s'agit, à n'en pas douter, de neuronophages. Anglade et Poux ne paraissent pas avoir saisi la portée

de cette observation ; ils sont « tentés d'attribuer à ces cellules un rôle excitant à l'égard de la cellule motrice »; et si j'insiste sur ce fait, c'est parce qu'il se pourrait que les déformations cellulaires qu'ils signalent soient en partie dues à l'action neuronophagique.

Nous arrivons maintenant à des affections plus mentales, si j'ose m'exprimer ainsi La psychiatrie a longtemps désespéré de trouver les raisons anatomiques de la folie. Au commencement du dix-neuvième siècle, elle faillit même renoncer à en chercher le substratum dans le cerveau, avec Falret père et Esquirol. Le développement des études microscopiques semblait devoir apporter des indications précieuses ; toutes les espérances n'ont pas été réalisées, les altérations n'ont guère été rencontrées que dans les psychopathies où elles étaient depuis longtemps soupçonnées microscopiquement, connues macroscopiquement ; elles ont été trouvées dans la confusion mentale, le délire aigu, la paralysie générale, mais elles n'ont pu nous être révélées pour la plupart des psychonévroses et surtout pour le gros chapitre des dégénérescences psychiques. C'est parce que peut-être ces cas ne comportent pas de lésions cérébrales et que la maladie est plus périphérique, moins centrale.

Chez un épileptique mort en état de mal, Rispal et Anglade (Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de langue française, Angers 1898) ont trouvé des lésions importantes du cortex. Certaines cellules pyramidales sont boursouflées, vacuolisées ; d'autres sont atrophiées et leur prolongement protoplasmique principal est notablement augmenté de volume. Substance chromatique et achromatique sont en partie détruites.

Entre le délire ou le subdélire des pyrexies, et la confusion mentale entendue dans le sens du Wahnsinn, de l'école de Vienne, il n'y a à proprement parler qu'une différence de degré, une différence de degré dans l'excitant, et dans l'excité. Leurs points communs sont l'intoxication et ce symptôme que M. Régis a eu l'heureuse idée d'appeler le délire de rêve, ou délire onéirique. Mais si dans le délire infectieux, délire passager, ordinairement bénin, il est possible, et la plupart du temps facile, d'isoler l'élément causal, dans la confusion mentale au contraire, cela devient beaucoup plus difficile; c'est parce que là la prédisposition nerveuse joue le rôle principal, la cause toxique, le rôle secondaire, analogue à celui de la goutte d'eau qui fait déborder le vase, alors que dans le délire infectieux les proportions sont renversées. Bien mieux, il arrive fréquemment que des intoxications multiples créent peu à peu la prédisposition nerveuse, acquise; que dans d'autres cas, la prédisposition étant héréditaire, des intoxications multiples, fréquentes, répétées, existent sans grand dommage, et, dans les deux circonstances, viendra un jour un empoisonnement unique, qui déterminera une explosion psychopathique, qui durera ce que durera l'empoisonnement.

Ces considérations justifient la place que nous donnons à la confusion mentale parmi les intoxications complexes, elles justifient aussi le renvoi des altérations cellulaires des pyrexies dans les paragraphes où il est traité des intoxications uniques. Et nous devons faire remarquer au surplus, qu'il ne s'agit ici que d'intoxication, même lorsqu'il s'agit d'une décharge de la cellule nerveuse au cours des infections. Les microbes n'aiment pas le névraxe ou inversement; on ne les rencontre guère que dans la moelle (bacille de Hansen,

Babès), dans le cerveau ils sont rares, et le cerveau se défend bien contre eux par ses enveloppes (méningites), par l'habitude qu'il a de les cantonner dans des abcès (on sait que 1° les abcès passent très souvent inaperçus même lorsque très gros (voir Charcot et Pitres, *Les centres moteurs corticaux*), que 2° lorsqu'ils donnent lieu à un ensemble symptômatique, leurs signes sont bien plus fonction du volume que de la constitution et que l'histoire clinique des abcès du cerveau est bien plutôt l'histoire clinique des tumeurs, au sens le plus large du mot, que 3° bien des abcès sont très souvent amicrobiens). En résumé, nous disons avec Faure et Laignel-Lavastine (Congrès international de médecine, section de psychiatrie. Paris 1900) : « Les troubles infectieux mentaux sont en réalité des troubles mentaux toxiques. »

La psychose polynévritique est en quelque sorte la synthèse clinique des intoxications. Les cellules de la substance grise y ont été trouvées intactes par Korsakoff, Nagy, Giese et Pagenstecher, Colella, Soukhanoff.

Hun a vu des lésions dégénératives des cellules pyramidales ; Emminghaus, un état trouble de ces cellules ; Fischer, une atrophie granuleuse ; Gudden, une surcharge pigmentaire ; Klippel, de la dégénérescence graisseuse des cellules corticales avec un certain degré d'atrophie.

MM. Gilbert Ballet et Faure (*Presse médicale*, 1898, n° 98), chez deux femmes alcooliques et tuberculeuses, ont noté les altérations suivantes marquées surtout au niveau des grandes cellules pyramidales : cellules tuméfiées à contours arrondis, à noyau volumineux ; dans d'autres cellules noyau périphérique et chromatolyse centrale ; plus rarement toute la substance chromatique est accumulée en une bande foncée contre

l'une des parois, avec contours du noyau indistincts et nucléole disparu. On rencontre encore des cellules en chromatolyse complète : la cellule est alors arrondie, gonflée, le noyau atrophié est périphérique. Beaucoup de noyaux sont déformés. Chez l'une des malades, celle qui présentait les altérations les plus profondes, la plupart des cellules avaient perdu leurs prolongements, d'autres n'avaient plus de noyau.

Dans la moelle, ils virent des cellules arrondies, tuméfiées, à prolongements peu nets ou disparus, à noyau périphérique. La chromatolyse est centrale, périnucléaire ou ultérieurement totale. La malade dont les cellules cérébrales étaient si altérées, qui ne présentait pas de polynévrite, ne présenta aucune altération cellulaire dans la moelle.

Nous voulons maintenant insister sur l'interprétation admise par les deux auteurs : s'appuyant sur des recherches antérieures d'une part, sur l'absence d'altérations dans la moelle de la malade n'ayant pas présenté de polynévrite d'autre part, sur la forme caractéristique des lésions cellulaires, Ballet et Faure les considèrent comme fonction de la polynévrite. Or, néanmoins, au niveau du tibial antérieur, chez la deuxième malade, il y avait quelques tubes en dégénérescence wallérienne ; en deuxième lieu, les altérations des cellules cérébrales présentaient le même type anatomique que les cellules nerveuses atteintes de lésions secondaires. Les auteurs se demandent alors si le poison n'aurait pas porté son action d'abord sur le cylindre-axe des cellules cérébrales, mais ils ajoutent que « jusqu'à nouvel ordre, ils sont amenés à considérer comme primitives les lésions des cellules cérébrales qu'ils ont décrites. »

Cela suffit à démontrer ce qu'a de chancelant l'explication admise pour les cellules de la moelle, combien

la lésion devrait être considérée comme peu spécifique. Nous préférons, quant à nous, reprendre, pour ces deux cas, l'opinion émise par Marinesco pour la pellagre, et dire que le poison a agi sans doute plus particulièrement et primitivement sur les prolongements.

Il n'empêche, toutefois, que tous ces faits demandent à être revisés. Dans sept cas de maladies générales avec troubles mentaux, Faure a trouvé une forme globuleuse des cellules, avec migration périphérique du noyau et chromatolyse centrale (Congrès international de médecine, Paris, 1900). Il semble donc que, dans certains cas, la chromatolyse centrale ne soit pas en rapport avec des lésions secondaires.

Dans un autre cas de confusion mentale, Roubinovitch et Vlavianos (Congrès international de médecine, Paris, 1900) ont aussi trouvé des cellules gonflées, arrondies, en chromatolyse complète, avec noyau périphérique ou absent, disparition des prolongements. L'altération était, en somme, plus prononcée que dans le cas de Ballet et Faure.

On sait la rareté du délire aigu ; sur 350 malades, il ne nous a pas été donné de l'observer. Il constitue la véritable maladie aiguë du cerveau, comme la pneumonie est la véritable maladie aiguë du poumon. Du dernier Congrès des aliénistes et neurologistes de France (Limoges, 1901), il ressort que le délire aigu est, ainsi que l'entrevoyait, dès 1881, M. Briand (Briand, *Du délire aigu*, thèse de Paris, 1881) une maladie toxi-infectieuse. « Peut-être », disait-il même, « pourrait-on « aussi rencontrer dans les cellules des modifications « analogues à celles indiquées par Lockar-Clark dans « le tétanos ».

Cristiani, en 1898, y note de la chromatolyse d'abord périphérique, puis diffuse et généralisée. Le noyau est

peu coloré, souvent tuméfié, indistinct, périphérique, parfois hernié ; le nucléole est tantôt normal, tantôt décoloré. Les prolongements protoplasmiques sont indistincts et en chromatolyse périphérique.

Pierret, Alzheimer, Hoch, Ballet, Faure, Cappelleti, Crisafulli donnent, des altérations cellulaires, la même description. Les cellules les premières atteintes sont celles de l'écorce cérébrale, puis celles de la moelle et enfin celles du bulbe.

Les travaux faits sur l'anatomie pathologique de la paralysie générale sont extrêmement nombreux, d'autant que cette maladie a été pendant longtemps la seule maladie à lésions anatomiques de la psychiatrie. Ces travaux constituent en quelque sorte toute l'histoire de la psychiatrie française dans la première moitié du siècle dernier.

Meynert, en 1886, admettait la prolifération des noyaux des cellules nerveuses, *l'inflammation vraie et directe de ces éléments*.

On reconnut plus tard que l'altération des cellules corticales débutait par un gonflement œdémateux et finissait par la désintégration granulo-graisseuse. Leyden, dans son Traité, décrit des vacuoles dans les grandes cellules pyramidales, de même Rahler et Pick (*Prager Vierteljahrschrift*, 1891).

Charcot considéra ces vacuoles comme étant le résultat d'un artifice de préparation.

Dagonet, en 1890 (*Bulletin de la Société de Biologie*, 19 avril 1890) les signale de nouveau comme étant très fréquentes dans la paralysie générale. Elles sont surtout nombreuses dans les cellules de la moelle et du bulbe. Les granulations pygmentaires et graisseuses augmentent.

Klippel, Azoulay ont institué de 1889 à 1894 une

série d'études dont voici les principaux résultats (Klippel, *Bullet. Soc. Anatomique*, 1890 ; Azoulay et Klippel, *Archives de Neurolog.*, n° 90 ; Azoulay et Klippel, *Bull. de la Société de Biologie*, 1894) tuméfaction trouble des cellules avec très fines ganulations, quelquefois dégénérescence vitreuse, nécrose de coagulation, noyaux granuleux, atrophie variqueuse des prolongements.

Anglade (Congrès français de médecine interne, Montpellier, 1898) a noté l'aspect monoliforme des prolongements, la déformation du corps cellulaire et son atrophie, de la vacuolisation avec chromatolyse généralisée. Le noyau est périphérique, le nucléole se vacuolise. Mêmes altérations dans la moelle et le bulbe.

Diverses considérations fort justes font penser à M. Anglade que la chromatolyse correspond à la période d'activité de la paralysie générale ; l'atrophie, au contraire, à la période de déchéance physique et psychique. Si les auteurs, en effet, n'ont trouvé que des lésions de dégénérescence, c'est parce qu'ils n'ont guère étudié que des cerveaux de malades morts déments et n'ont pu alors décrire que des lésions terminales, tandis que M. Anglade nous montre, pour ainsi dire, la première phase de la réaction cellulaire, phase qu'on n'a pas souvent la bonne fortune d'observer.

Pour rapprocher des altérations cellulaires de la dernière période de la démence paralytique, nous dirons que Rispal (Congrès des médecins aliénistes et neurologistes, Marseille, 1899) a décrit, dans un cas de chorée chronique héréditaire avec démence, une diminution de nombre des cellules pyramidales avec atrophie dégénérative de la plupart de celles qui subsistaient.

Enfin Marinesco (*Presse médicale*, 1900, n° 44), dans six cas d'encéphalite, dont deux suppurées, et dans le

voisinage du foyer d'encéphalite a vu que les grosses et moyennes pyramides ne contenaient plus trace de substance chromatique. Le corps cellulaire se colore en bleu mat, son contour est irrégulier, sinueux, il semble que les couches superficielles du protoplasma se soient désorganisées pour donner naissance à des blocs granuleux qui avoisinent la cellule surtout dans les points où les bords de la cellule ont été détruits. Il s'agit vraisemblablement là, comme le pense Marinesco, de nécrose de coagulation : « nécrose de coagulation avec formation corpusculaire. » En même temps, on rencontre de l'homogénéisation du noyau avec atrophie.

Nous avons dit, à propos des intoxications, qu'à côté de l'organisme qui meurt, il y a l'organisme qui s'éteint. Nous venons de résumer ici les altérations de la cellule nerveuse surprise en quelque sorte par la cause adultérante, ou sans surprise atteinte de déchéance précoce; nous savons que la mort est en quelque sorte un phénomène normal, si j'ose m'exprimer ainsi, que la vie ne va pas sans usure, que la limite de cette usure est l'échéance fatale, que nous mourons un peu tous les jours. C'est pourquoi il nous paraît indispensable de rechercher ce que devient la cellule nerveuse dans la vieillesse, de voir si des altérations cellulaires correspondent à cette diminution de l'activité psychique, à cette lenteur des conceptions, à cette absence de création poussé jusqu'au misonéisme qui caractérisent la sénilité.

Philippe et de Gothard (*Semaine médicale*, 1900, n° 7) ont trouvé chez le vieillard une pigmentation excessive du protoplasma, un état poussiéreux des éléments chromatophiles, une petitesse relative de la cellule.

Metschnikoff a pensé que l'atrophie sénile était le résultat de phénomènes cellulaires intimes ; d'une lutte

des éléments des tissus, lutte dont le tissu conjonctif sortirait victorieux, les macrophages amenant la disparition des éléments nobles incapables de se défendre.

Marinesco (*Acad. des sciences*, C. R., 23 avril 1900), pour vérifier cette assertion, a examiné le cerveau d'individus morts entre 69 et 110 ans. Il a vu que l'atrophie sénile est le résultat de modifications intimes qui se passent dans la cellule nerveuse, modifications caractérisées par une raréfaction et une désorganisation des éléments chromatophiles donnant naissance à une sorte de chromatolyse sénile péri-nucléaire ou diffuse, par la formation de pigments provenant en grande partie de la destruction des éléments chromatophiles et diminuant la capacité nutritive et respiratoire de la cellule. Il a vu disparaître un certain nombre de prolongements de la cellule pendant que le corps cellulaire diminuait, mais peu, de volume, diminution arrivant, pour certaines cellules, jusqu'à l'atrophie.

CHAPITRE XIV

Conclusions

> Les sciences ne trompent pas. Ce sont de Saintes amies qui n'ont pas besoin du public... et qui, sans enfler notre vanité, peuvent toujours nous donner une attitude digne et indépendante devant les hommes.
>
> (Georges Sand).

On pourra s'étonner que, dans tout le cours de ce travail, nous n'ayons pas séparé d'une façon plus évidente les altérations rencontrées au niveau des différents centres, et même des différentes parties des centres nerveux, que nous ayons, pêle-mêle, cité côte à côte des altérations des cellules motrices de la corne antérieure, des cellules de la corne postérieure, des cellules cordonales, des cellules des centres bulbaires, des noyaux gris centraux, ou de l'écorce cérébrale.

Mais, tout d'abord, il convient de se souvenir que nous avons voulu faire ici, non de la pathologie topographique, mais de la pathologie générale. En deuxième lieu, nous avons été amené à penser, dans le troisième chapitre, que la cellule nerveuse, considérée en n'importe quel point des centres, était une cellule indifférente, c'est-à-dire que les différences dans les réactions auxquelles elle donnait lieu à la périphérie n'avaient aucune correspondance dans des détails généraux de structure. Et dans toute la suite, les réactions physiologiques et

morbides nous montrent aussi une unité remarquable dans leur forme et aussi dans leur valeur. Il peut y avoir des prédominences, tel groupe, tel cordon cellulaire peuvent être atteints ou frappés à l'exclusion ou à un plus haut degré que les autres, il n'empêche que la façon de réagir soit toujours la même. Ces différences tiennent seulement à la quantité, au mode de pénétration de l'agent causal, elles ne sont en aucune sorte adéquates à une prétendue qualité des groupes cellulaires, elles sont peut-être aussi fonction de l'échelonnement et de la valeur fonctionnelle des différentes portions du névraxe, mais c'est parce que *le système nerveux est moins un système unifié qu'un système qui s'unifie*.

Il est infiniment probable, et je dis probable parce que je n'ose pas encore dire certain, que la cellule nerveuse a ses poisons électifs ou plutôt que chaque poison présente pour chaque animal une dose en deçà de laquelle les éléments nerveux ne sont pas encore frappés. Je sais qu'on parle depuis longtemps de médicaments et de poisons nervins, mais on se base pour octroyer une telle qualification sur un ensemble de phénomènes extériorisés qui ne prouvent que pour la périphérie. Ce n'est pas en ce sens que nous devons parler d'électivité, car la notion d'électivité ne doit pas être éclairée par les effets, mais par la cause des effets. Si, par exemple, un agent détermine des modifications circulatoires, et que, ces modifications circulatoires déterminent des variations particulières de la cellule nerveuse, nous ne devons envisager ces variations que comme un effet indirectement causé par les modifications circulatoires. Si donc, au point de vue purement clinique, on peut dire qu'un tel agent est un agent nervin, à un point de vue purement scientifique, il est irra-

tionnel de juger ainsi. Cela nous invite à penser qu'il est aujourd'hui de toute nécessité de dissocier de tels phénomènes et de n'adopter des conclusions fermes qu'après un examen attentif de toutes les conditions.

Mais il est encore un autre point qui peut fausser la notion d'électivité, je veux parler de la voie de pénétration. Nous voyons l'émétine injectée localement déterminer de l'anesthésie, ingérée au contraire produire des vomissements. Dira-t-on alors que l'émétine est un anesthésique, ou dira-t-on quelle est un vomitif? Nullement, parce que nous savons aujourd'hui que ces deux effets, en apparence si dissemblables, relèvent tous les deux de la même cause : que l'anesthésie, que le vomissement sont déterminés par une contraction des fibres musculaires lisses, des vaisseaux dans le premier cas, de l'estomac dans le deuxième. On voit donc par cet exemple banal l'importance de la voie d'administration et la nécessité qu'il y a de savoir comment et par quelle voie, dans chaque cas particulier, l'agent nocif pénètre jusqu'à la cellule nerveuse. Nos connaissances sur ce point ont besoin d'être complétées.

Ce qui donne en général au système nerveux une certaine immunité vis-à-vis des adultérations, c'est la protection toute particulière dont il est l'objet grâce d'abord au revêtement osseux qui l'entoure, grâce ensuite à ce que le liquide sanguin qui lui arrive possède encore toutes ses qualités nutritives et que, contrairement au foie, à la rate, au rein, le système nerveux n'a pas poisons à retenir et a peu de poisons à éliminer. Il faut donc pour créer des dispositions morbides chez lui soit une atteinte directe, grâce à une défaillance de sa barrière osseuse, soit une infection ou une intoxication passant dans le sang. Dans ce dernier cas, le résultat ultérieur est comme dans toute la pathologie :

avec des doses faibles ou répétées, des lésions plus particulièrement interstitielles dont le type complet donne la sénilité ; avec des doses fortes ou uniques, des lésions plus parenchymateuses dans les délires; enfin, entre les deux, des lésions mixtes présentant des degrés divers occasionnant la démence paralytique, la démence précoce, la démence sénile. Dans ces conditions les poisons se sont arrêtés dans les artérioles, dans les capillaires qui sont plus particulièrement en rapport avec les éléments cellulaires, laissant à peu près indemnes les artères de moyen et de gros calibre. Dans d'autres circonstances, l'action du poison pourra s'épuiser sur les autres vaisseaux de calibre plus élevé, déterminant des altérations non plus d'abord au niveau de la partie centrale du neurone, mais au niveau de ses parties plus périphériques, de ses prolongements. Nous arrivons ainsi à adopter pour le névraxe une pathogénie analogue à celle admise aujourd'hui pour l'explication de la systématisation dans les cirrhoses vasculaires et à considérer que la systématisation dans les maladies du système nerveux est sous la dépendance des vaisseaux sanguins.

En éliminant par conséquent ici tout ce qui a trait à l'élément interstitiel pour nous cantonner sur le neurone, nous voyons qu'il peut être atteint primitivement soit dans son centre, soit dans ces prolongements. Et, tout justement, nous savons distinguer dans les modifications morbides, celles qui sont primitives et celles qui sont secondaires; celles qui sont primitivement dirigées contre le corps cellulaire lui-même, celles ensuite qui n'atteignent la cellule que par l'intermédiaire de ses prolongements. Mais cette distinction est encore bien générale, et dans la classification pratique que nous avons donnée des causes d'adultération nous n'avons pu

entièrement la respecter, parce que si une telle scission est facile pour les longs prolongements qui s'extériorisent du névraxe, elle est difficile et d'une application délicate en ce qui a trait aux prolongements qui n'en sortent pas. Nous avons vu, à la suite de la section des prolongements, la cellule répondre par une chromatolyse périnucléaire, et d'autre part, nous avons pu rencontrer encore une telle localisation de la dissolution dans l'inanition complète avec Schaffer, fait, il est vrai non confirmé, dans la pellagre avec Marinesco, dans un cas de psychose de Korsakoff sans polynévrite (?) avec Ballet et Faure, cas dans lesquels il est évidemment difficile de savoir si et pourquoi l'agent causal a d'abord atteint les prolongements. La raison générale de ces modalités est déjà assez obscure. Faut-il la faire remonter jusqu'à l'embryologie? Ce ne serait là que reculer le problème.

Marinesco (*Presse médicale*, 1900, n° 44) a montré que chez le fœtus, la substance chromatophile se dépose de la périphérie vers le centre, fait confirmé par Olmer (*Société de biologie*, 1899), par van Biervliet (*Le Névraxe*, 1900, n° 2), par Lugaro. Marinesco a pensé que les derniers éléments déposés, les périnucléaires, étaient, par suite, les plus vulnérables. Mais ils devraient être les plus vulnérables dans tous les cas, quelle que soit la cause, si l'agent nocif atteint finalement la cellule ; ils devraient être les plus vulnérables aussi bien avec le poison pellagreux qu'avec le malonnitril ou l'iodure de potassium. L'explication doit être évidemment tout autre. Je ne crois pas qu'il faille la voir non plus dans un essai de retour vers l'état embryonnaire, ce qui serait sans exemple dans un tissu aussi différencié que l'est déjà le tissu nerveux. Il faut d'abord, sans doute, regarder comme très douteux les faits de Schaffer (ina-

nition complète) qui n'ont pu être confirmés, celui de Ballet et Faure (maladie de Korsakoff), parce que leur malade présentait au moins une altération du nerf tibial antérieur et que leurs examens ne furent pas suffisamment complets ; quant à celui de Marinesco, il demande d'autant plus impérieusement une confirmation ultérieure, que la pellagre est une maladie qui s'accompagne souvent de polynévrite, toujours de manifestations cutanées, et que sa symptomatologie paraît être surtout sous la dépendance d'une trophonévrose.

Nous devons donc, devant la somme des faits, conserver la division en lésions secondaires et lésions primitives, et nous astreindre à chercher, dès maintenant, surtout du côté du cytoplasma, peut-être du côté du noyau, la raison d'une différence dans le début de la chromatolyse. J'ai dit, peut-être du côté du noyau, je devrais dire surtout. Sabrazès (Congrès de Moscou, 1897) a vu, à la suite des sections nerveuses, le filament chromatique du noyau essayer, en vain, il est vrai, de former des figures de karyokinèse. Cette tentative de division ne nécessiterait-elle pas une nutrition plus active du noyau, n'augmenterait-elle pas ses besoins et ne le mettrait-elle pas dans l'obligation de demander alors à la région la plus proche du corps cellulaire des matériaux de supplément ? Mais la question reste de savoir pourquoi il est des cas dans lesquels le noyau réagit le premier. Nous pouvons répondre que ce sont ceux dans lesquels la cellule se trouve, pour ainsi dire, amputée rapidement d'une de ses parties. La cellule fait alors tous ses efforts pour réparer cette lésion partielle. Or, ce fait n'est pas particulier à la cellule nerveuse.

Toute cellule privée de noyau, comme les globules sanguins des mammifères adultes, est vouée à une

mort plus ou moins prochaine. A part les rares exemples de cellules ainsi originellement condamnées, il n'y a pas de cellule « sans noyau », et, réciproquement, de noyau sans corps cellulaire ; les quelques exceptions que l'on a cru voir ne sont que des apparences. Tous les faits démontrent que le noyau préside à la nutrition, à la croissance et à la conservation de la cellule. Balbiani, Gruber, Nussbaum, Roux (de Leipzig), ayant réussi à couper des cellules en deux, sans que la section intéressât le noyau, ont vu le fragment dépourvu de noyau mourir rapidement, alors que dans l'autre fragment, le noyau étant entré en karyokinèse, la réparation se faisait et l'élément continuait à vivre.

Le protoplasma nucléaire paraît donc être celui qui renferme les éléments principaux de la vie ; des faits de Wiescher (de Bâle, de Kossel l'ont surabondamment montré.

Lorsque la cause d'adultération atteint la périphérie du corps cellulaire lui-même, le noyau ne réagit qu'ultérieurement, lorsqu'une partie de la cellule a été frappée de mort. Pour voir les modifications morbides suivre une marche pour ainsi dire idéale, il faut un dosage tout particulier de la cause : on observe alors tout d'abord une réaction au niveau des corpuscules de Nissl ou des fuseaux chromatophiles, qui se gonflent, s'écaillent. Le gonflement est parfois tellement intense que ces éléments en viennent à se toucher, que le colorant reste par capillarité dans les intervalles. L'écaillement ou transformation en fins grains est le prélude de la disparition de la substance chromatophile. Les petits grains s'effacent peu à peu pour disparaître. Une telle modification du kinétoplasma se produit tout d'abord en les points où la cellule est touchée, et lorsque l'apport toxique est régulièrement assuré, elle est, elle aussi,

régulière. Vers le même moment, et nous avons vu cela d'une manière très nette, sous l'influence de l'hyperthermie, le corps cellulaire augmente de volume, ainsi que les prolongements, montrant ainsi quelle part importante l'élément tout entier prend à la résistance. Le phénomène de désordination dans l'arrangement des corpuscules de Nissl, qu'il n'est point toujours possible de saisir en raison de sa rapidité et de sa précocité, suit le moment pendant lequel les corpuscules augmentent de volume. Il est d'ailleurs évidemment des cas où la cause agit d'un manière un peu plus brutale, et où quelques-uns de ces stades peuvent manquer, de même que tout élément lui-même frappé dès le début de mort sidérante peut n'avoir pas le temps de réagir, de se défendre.

C'est à ces phénomènes de chromatolyse et d'hypertrophie que se limitent les faits qui traduisent la résistance cellulaire, et à partir de ce moment, suivant les conditions, ou bien l'élément va sortir vainqueur de la lutte ou bien il va succomber. Dans le premier cas, les grains chromatiques reparaissent, se réunissent pour former les corpuscules de Nissl ou les fuseaux, reprennent peu à peu leur ordination normale en demeurant un instant comme hypertrophiés, en même temps qu'il peut arriver que le corps cellulaire prenne pour un moment des dimensions considérables.

Lorsque la cellule doit succomber et que sa mort est progressive, la partie chromatophile ne reparaît pas, le protoplasma se colore d'une façon homogène, il y a transformation hyaline ou vitreuse, c'est l'achromatose, et comme lésion terminale, l'atrophie. Il est encore deux autres points au sujet desquels il est intéressant d'être fixé : la fissuration et la vacuolisation. La fissuration indiquée d'une façon très peu nette par Gols-

cheider et Flatau, observée surtout par Nageotte et Ettlinger, quelquefois par Marinesco, demande encore d'autres études, entreprises principalement avec l'hématoxyline ou les autres colorants du cytoplasma, pour savoir si elles sont dues à une simple apparence, comme par exemple une disparition locale du kinétoplasma, ou si elles sont réellement la marque d'une altération du protoplasma incolore. Quant aux vacuoles, elles sont l'expression probablement constante d'un phénomène extra-cellulaire, le neuronophagie par les cellules de la neuroglie.

Nous répétons encore que la progression que nous venons de tracer est toute idéale parce que la cellule nerveuse peut mourir à tous les stades d'altération, c'est ce que nous avons vu aussi pour la pathologie générale des autres cellules.

A côté des altérations du corps cellulaire, nous avons pu noter aussi des altérations du noyau. Si nous séparons en quelque sorte les deux processus, c'est qu'il est difficile de dire, en l'état actuel des choses, quels points communs existent entre les deux phénomènes, à part les quelques considérations qui ont pu nous être suggérées par l'étude des lésions secondaires. Les réactions y sont d'ailleurs assez difficiles à noter, parce que le noyau est la partie la plus résistante de la cellule et qu'il est certainement beaucoup moins facile d'étudier sur lui l'action des poisons en raison de la protection dont il jouit. Dans tous les cas, nous pouvons noter déjà que les altérations du noyau apparaissent après celles de la cellule, ou plutôt au début de la chromatolyse (gonflement des corpuscules de Nissl) et avant celles du nucléole qui est toujours frappé le dernier.

Les modifications qu'il présente ont trait à sa structure et à la place qu'il occupe dans le neurone. Il

arrive en effet fréquemment que le noyau abandonnant la position centrale qu'il occupe devienne périphérique. Il n'y a là rien de grave pour le noyau, nous avons rencontré cette disposition dans l'ivresse profonde, dans le tétanos avec hyperthermie, au cours des lésions secondaires, dans des conditions où la *restitutio ad integrum* était encore possible. Ce déplacement que nous avons pu remarquer, notons le en passant, au cours de l'excitation par le courant volta-faradique, est fréquemment en rapport avec la chromatolyse centrale, ne se produit jamais sans qu'il y ait déjà des altérations du corps cellulaire, altérations allant au moins jusqu'à la chromatolyse. Comme il est probable que le noyau se nourrit par endosmose avec des produits qui lui sont cédés par le corps cellulaire, on peut se demander si ce déplacement n'est pas dû à ce fait, que le noyau, ne recevant plus suffisamment de matériaux, va chercher à la périphérie des conditions meilleures d'existence.

Pour les altérations structurales, le premier phénomène paraît être la coloration intense bientôt suivie d'augmentation de volume et de décoloration avec parfois aspect granuleux. Le noyau peut ensuite diminuer de volume, mais le moment est proche où son sort va se décider : ou bien il va reprendre son aspect normal, ou bien il va être frappé de déchéance. Dans ce dernier cas, il pâlit peu à peu pour disparaître, ou bien il subit une dégénérescence comparable à la dégénérescence hyaline, ses contours deviennent irréguliers, il se plisse, devient très petit et en dernière analyse se colore fortement et uniformément.

Les modifications du nucléole suivent, nous l'avons vu, celles du noyau, mais elles les suivent de très près; elles sont peu connues, assez difficiles à observer, elles

peuvent se résumer néanmoins en : gonflement, pâleur, atrophie et disparition.

Si maintenant on veut reprendre toute la série des faits énumérés dans ce travail, si surtout on s'attache à ceux qui sont bien étudiées, bien sériées, on verra que quelle que soit la cause adultérante, les modifications portent sur les mêmes points, il n'y a que des différences de stade : on verra que la substance chromatique n'a pas deux façons de disparaître, on verra signalées les différentes altérations du noyau et du nucléole dont nous venons de parler.

On verra surtout quelle est la valeur de la substance chromatique, on la verra disparaître et reparaître, lorsqu'il y a *restitutio ad integrum*, on ne pourra s'empêcher d'estimer avec nous qu'elle représente un produit de sécrétion de la cellule puisque la cellule est capable de la reformer. On verra qu'elle n'est pas immédiatement indispensable à la vie cellulaire, puisque jusqu'à un moment elle peut disparaître et la cellule peut continuer à vivre, mais on verra aussi que toute cellule restituée en contient de nouveau ; et ces faits, ceux qui nous montrent aussi les modifications que subit le kinétoplasma au cours des différents états physiologiques, sont là pour attester néanmoins quel témoin important elle constitue pour la vie de la cellule, et après avoir dit que la disparition de la substance chromatique n'est pas un signe de mort pour la cellule, nous dirons cependant qu'il n'est pas un signe de mort *à condition que la cellule soit de nouveau capable d'en fabriquer d'autre.*

Et c'est là, lorsque la cellule suit toutes les phases de la maladie, que nous croyons devoir fixer la limite au-delà de laquelle nous dirons, avec Nageotte et Ettlinger, qu'il y a *insuffisance nerveuse*. C'est à ce moment que le noyau, privé de ses éléments nutritifs, cherchant

en vain ailleurs les matériaux nécessaires à sa vie, va mourir. Et nous voyons surtout une confirmation de ces faits à la fin du chapitre précédent, dans les cas où la déchéance est plus anciennement préparée encore, lorsque chez le vieillard nous voyons apparaître un état poussiéreux des corpuscules de Nissl et l'atrophie de la cellule.

Si maintenant on veut se reporter à la partie où il est traité de la pathologie générale des cellules, on verra que les réactions de la cellule nerveuse ne diffèrent de celles des autres cellules de l'organisme que dans les points qui en font une cellule différenciée, mais que en gros comme les autres, et dans les cas moyens, elle-même ou ses éléments passant par une phase d'hypertrophie, subissent ensuite la dégénérescence et l'atrophie. Mais c'est surtout avec les cellules les plus nobles qu'elle présente des analogies frappantes; avec la cellule hépatique, augmentée de volume, à grosses granulations dans l'hépatite parenchymateuse, à granulations déformées, irrégulières, réduites en fragments dans l'ictère grave, avec la cellule hépatique atrophiée, privée de granulations, a protoplasma dégénéré dans l'atrophie rouge de Zenker.

La même comparaison peut être faite avec les différents états morbides de la cellule spécifique du rein.

En résumé, dans tout l'organisme, les réactions sont uniques, la spécificité est bien plutôt question de quantité que de qualité, et nous pouvons dire avec Charrin : « Il n'y a qu'une pathologie, parce qu'il n'existe, en « définitive, qu'une seule cellule fondamentale : celle « de l'organisme. »

Vu : *Le Président de la thèse*,
A. RÉMOND.

Vu : *Le Doyen*,
CAUBET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 10 décembre 1901.
Pr le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Le Vice-Président,
CAUBET.